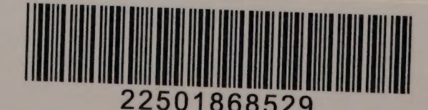


COMITÉ CONSULTATIF NATIONAL D'ÉTHIQUE
POUR LES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTÉ

Les avis
de 1983 à 1993


22501868529

Nuffield Council
on
Bioethics
9 February 1993



COMITÉ CONSULTATIF NATIONAL D'ÉTHIQUE POUR LES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTÉ

Les avis de 1983 à 1993

IL A ÉTÉ TIRÉ À PART
200 EXEMPLAIRES DE CET OUVRAGE
NUMÉROTÉS DE 1 À 200

**COMITÉ CONSULTATIF
NATIONAL D'ÉTHIQUE
POUR LES SCIENCES
DE LA VIE ET DE LA SANTÉ**

101, rue de Tolbiac 75654 Paris cedex 13
Tél. : (1) 44 23 60 16
Fax : (1) 45 85 68 56

Pour toute information

Centre de documentation
et d'information en éthique
des sciences de la vie et de la santé

INSERM
101, rue de Tolbiac 75654 Paris cedex 13
Tél. : (1) 44 23 60 92
Fax : (1) 45 85 68 56

ISBN 2-11-087488-0

Cet ouvrage a été réalisé grâce au soutien financier
apporté par l'INSERM au Comité.

Jean Bernard*

PRÉSIDENT D'HONNEUR DU COMITÉ

Dans divers hôpitaux américains est apparu un personnage nouveau, l'éthicien de garde. Cet éthicien est souvent un philosophe intéressé par la philosophie pratique, l'éthique d'Aristote. Je me suis parfois demandé comment s'était faite sa mutation, comment il était passé de ses livres au travail sur le terrain. Cette mutation, cette évolution ne sont peut être pas très différentes de celles qu'ont connues, voici dix ans, les premiers membres du Comité Consultatif National d'Ethique créé par décret présidentiel le 23 février 1983.

Ce Comité est d'emblée défini par quatre caractères. Il est national. Ses membres viennent de différentes régions de France et ses études concernent le pays tout entier.

Il n'a pas de pouvoir. Il est consultatif. Son seul pouvoir est celui que lui donne la sagesse éventuelle de ses avis.

Il a pour mission l'examen des questions éthiques liées aux progrès de la recherche biologique et médicale. La morale de l'exercice de la médecine, la déontologie ne lui appartiennent pas et sont du ressort du Conseil de l'Ordre.

Il est mixte. Doublement. Ses membres sont des femmes et des hommes. Le nombre des femmes a varié entre un quart et un tiers du nombre total. Ce qui est moins bien qu'au Danemark où la loi a prévu que la moitié des membres serait du sexe féminin mais nettement mieux que dans la plupart des gouvernements et parlements européens. Les dames très remarquables de notre Comité ont accepté de travailler deux fois plus que les hommes. Ce qui rétablit l'équilibre.

Deuxième diversité, l'origine des membres. En principe, la moitié des membres sont médecins ou biologistes, l'autre moitié appartient à d'autres disciplines, théologiens, philosophes, moralistes, sociologues, juristes, représentants d'associations familiales, membres du Parlement. Certaines institutions non médicales ont parfois désigné des médecins, ce qui a rompu (modérément) l'équilibre exact initial. Ainsi l'Assemblée Nationale, le Sénat ont, depuis 10 ans, toujours choisi des médecins.

Donc originalité de la composition du Comité, originalité aussi de la structure, d'une structure à quatre étages :

1 - Comité National ;

2 - Section technique de 12 membres ;

3 - Centre de documentation ou chacun a pu, depuis 10 ans, venir chercher, trouver informations et conseils ;

4 - Journées annuelles "portes ouvertes" assemblant autour des membres du Comité National de nombreux citoyennes et citoyens et permettant de larges échanges.

* texte présenté à l'occasion du Xe Anniversaire du Comité, le 8 février 1993.

L'organisation de notre travail n'a pas été trop malaisée. Deux procédures envisagées, dès le début de nos travaux, se sont montrées satisfaisantes.

1 - L'étude en deux temps de chaque question :
• Première analyse, rapport, proposition par la section technique.
• Examen complet et décision par le comité plénier.

2 - La nomination, chaque fois, de deux rapporteurs, l'un biologiste ou médecin, l'autre ni biologiste, ni médecin.

Grande liberté a été laissée à chaque rapporteur et, selon les cas, les rapports ont été rédigés :
a) tantôt après une réflexion solitaire ou jumelle ;
b) tantôt après consultation individuelle d'experts ;
c) tantôt et souvent après constitution d'un groupe de travail pouvant comprendre des personnes n'appartenant pas au Comité National.

Grande liberté aussi des échanges en séance plénière. Le plus souvent un consentement se dégage et permet la formulation d'un avis assorti éventuellement de quelques réserves de celui-ci à celle-là. Si, ce qui est très rare, il y a divergence, une forte minorité défendant une opinion différente de celle de la majorité, les deux opinions seront indiquées dans l'avis final.

Les dispositions réglementaires avaient prévu le vote à bulletins secrets et, par courtoisie, avaient accordé deux voix au Président. Nous n'avons recouru à cette procédure qu'une fois en neuf ans.

La médecine, il est devenu banal de le répéter, a plus changé pendant les cinquante dernières années que pendant les cinquante siècles précédents. Deux révolutions se sont succédé. La révolution thérapeutique commence avec les sulfamides en 1937. Elle donne à l'homme, après des millénaires d'impuissance, le pouvoir de triompher de maladies longtemps fatales, la tuberculose, la syphilis, les septicémies, les affections des glandes endocrines, les désordres de la chimie des humeurs. Cette révolution change le destin des hommes. Elle reste empirique. De cet empirisme témoigne entre autres la découverte de la pénicilline par Fleming, heureuse alliance, a-t-on pu dire, du hasard et du génie.

La révolution biologique est plus récente. Elle inspire le concept de pathologie moléculaire qui gouverne aujourd'hui toute la médecine. Elle a été illustrée par la découverte du code génétique, des lois simples qui président à la formation de la vie.

Ces deux révolutions n'ont pas seulement changé le sort des hommes. Elles ont créé des problèmes nouveaux, inconnus de nos devanciers. La vieille morale médicale hippocratique était fondée sur quelques règles simples, généralement, encore qu'inconstamment, respectées, générosité, compassion, dévouement, désintéressement. Elle ne suffit plus. Très souvent nous nous trouvons en présence de tensions entre deux devoirs apparemment au moins contradictoires. Albert Camus déjà avait écrit : "Il n'a jamais tué une mouche. La mouche qu'il aurait pu tuer est allée porter la peste."

La médecine du passé est inefficace et sacrée, protégée par les incantations des chamans, par le latin et la robe de Diafoirus. La médecine moderne est efficace et doit assumer sa responsabilité. Comme l'écrit Canguilhem : "La médecine, puisqu'elle est maintenant scientifiquement et techniquement armée, doit accepter de se voir radicalement désacralisée."

Vers 1960, j'étais invité par une ilustre université des Etats-Unis à donner une conférence sur les causes des leucémies. Après la conférence, le Professeur américain qui m'accueillait s'adresse aux étudiants : "Nous avons écouté avec grand intérêt notre collègue français. Quels sont, parmi vous, les volontaires qui accepteraient de se faire injecter dans les veines du sang leucémique ? Chacun gagnera 50 dollars et sera aisément reçu aux examens de médecine de fin d'année."

Les essais sur volontaires sains ont inspiré une des premières études du CCNE. Tout à la fois ces essais sont nécessaires et sources d'abus peu acceptables comme cette "fonctionnarisation" des volontaires sains recevant un salaire mensuel de certaines firmes pharmaceutiques étrangères. Ces volontaires doivent être de vrais volontaires et non des volontaires désignés. Ils doivent être instruits, complètement informés, ne pas courir de risques sérieux et ne pas être rétribués. La gratuité est fondamentale. Nous l'avons affirmé au CCNE, tout en sachant que le terme indemnité couvre des hypocrisies variées.

Plus malaisées sont les questions posées par les essais comparés. J'ai gardé un souvenir très précis de l'indignation des membres non médecins du CCNE apprenant le tirage au sort en double insu. La méthode est en effet à la fois moralement nécessaire et nécessairement immorale. C'est à ce propos qu'a été évoquée, puis affirmée, l'obligation du consentement libre et éclairé.

Voici un jeune homme, 25 ans, atteint de diabète. Il connaît en détail sa maladie et le sucre des urines et le sucre du sang et l'acétone et la réserve alcaline. Il est tout à fait capable de comprendre les avantages, les inconvénients éventuels d'un nouveau traitement. Il peut donner un consentement libre et éclairé. Ainsi, après avis du CCNE, furent organisés, avec la complète information des malades et leur accord, les essais récents du traitement du diabète par la cyclosporine.

Mais voici un autre garçon, 25 ans aussi, victime d'une de ces très graves leucémies que nous ne savons pas encore guérir. L'information avant l'essai d'un médicament nouveau serait à peu près celle-ci : "Votre leucémie aiguë va entraîner votre mort dans quatre mois. Le nouveau traitement peut (sans qu'on en soit sûr) vous donner deux ou trois mois de plus. Acceptez-vous d'entrer dans l'essai ?" Quel médecin, au moins en Europe occidentale, aura la cruauté de tenir de tels propos ? Une telle proposition peut, en accablant le malheureux malade, accélérer le cours de la maladie. Et quelle est l'aptitude d'un jeune homme si gravement atteint à donner une réponse objective ?

Or la loi dite Huriet/Sérusclat, votée par le Parlement français, en décembre 1988, rend obligatoire d'emblée un tel consentement. Qu'il me soit permis d'affirmer que tous les progrès accomplis dans le traitement des leucémies avec la guérison de deux tiers des enfants et adolescents auraient été impossibles si cette loi avait existé en 1950. Un lien vigoureux est établi à ce propos entre les activités passées et

présentes du CCNE avec les travaux d'un groupe de travail étudiant les conséquences de l'application de la loi. Notre éminent collègue, le Professeur Huriet, tient aussi pour nécessaires certaines modifications de la loi.

Les avis rendus par le CCNE à propos des greffes d'organes représentent d'autres exemples d'études d'une valeur générale. Ce sont les magistrats d'un tribunal de Lyon qui, les premiers, nous ont consultés. Un éminent chercheur lyonnais avait montré qu'une très grave maladie du nouveau-né, le déficit immunitaire congénital, pouvait être guéri par la greffe de foie prélevé à un fœtus mort. Ce chercheur avait été attaqué en justice par les représentants de familles spirituelles craignant que la méthode conduise, avec une bonne conscience, à une augmentation des interruptions volontaires de grossesse. Ainsi saisi, le CCNE, après avoir rappelé que le fœtus était une personne humaine potentielle, a distingué trois cas :

1 - Autorisation lorsque le foie d'un fœtus déjà mort permet de sauver la vie menacée d'un nouveau-né ;

2 - Refus lorsqu'il s'agit, à partir de tissus fœtaux, de préparer des produits de beauté divers (cosmétiques, crèmes, etc...) ;

3 - Renvoi à un Comité d'éthique en cas de problèmes nouveaux. Pancréas fœtal et diabète par exemple. Tout récemment, les indications de la greffe de foie ont été réduites au profit de la greffe de la moëlle. Un progrès nouveau de la recherche vient régler le problème moral posé par un progrès précédent.

Parfois, les progrès des recherches médicales et biologiques conduisent les responsables des Comités d'éthique à modifier un avis rendu antérieurement. Tel fut le cas pour les greffes de cellules nerveuses proposées dans le traitement de la maladie de Parkinson. Les premières tentatives, faites au Mexique, étaient très incertaines, n'étaient pas soumises à des contrôles sérieux.

Le CCNE a rendu un premier avis très réservé. Des travaux ultérieurs, poursuivis en Suède avec une extrême rigueur, ont montré que, dans certains cas au moins, des résultats utiles pouvaient être obtenus. Nous avons rendu un deuxième avis plus libéral mais demandant que seules les équipes de haut rang entreprennent de telles greffes. Ce conseil a été suivi. Les indications de la méthode, ses résultats font l'objet de fortes études toujours en cours.

Permettez-moi ici un apologue. Pierre est amoureux de Jeanne. Jeanne, après un accident, perd un bras. Un bras étranger est greffé à la place du bras amputé. Pierre est toujours amoureux. Mais Jeanne, un peu plus tard, souffre d'une grave maladie rénale. Pierre reste amoureux de Jeanne. Nouvel accident. Brûlures étendues. De larges greffes de peau sont nécessaires. Pierre est-il toujours amoureux de Jeanne ? Cette pauvre Jeanne avec un bras étranger, une peau étrangère, un rein étranger est-elle toujours la Jeanne qu'il a aimée ? Oui répond-on tant que son cerveau reste intact. Mais voici que des greffes de cellules nerveuses sont envisagées. Quelles sont les limites ? Quel est le nombre maximal (centaines de millions, milliards ?) de neurones qu'il est licite de greffer sans altérer l'amour de Pierre ?

Un grand poète français, consulté, rejette cette interprétation. "Pierre dit-il est amoureux de l'image de Jeanne et toutes vos greffes n'y changeront rien."

Il ne saurait être question ici d'analyser tous les avis rendus par le CCNE depuis 1983. J'aimerais me limiter aux plus importants d'entre eux. Tel fut le cas de l'aventure des mères de substitution.

"Mais cette affaire est déjà dans la bible. Abraham, Sarah, Agar." disait une éminente théologienne protestante. "Non Madame, répondit le représentant de la pensée islamique. Vous évoquez la première polygamie connue".

Nous avons hésité avant d'accepter de l'étudier. Il ne s'agissait en effet pas de recherche à proprement parler mais il était difficile de se dérober. Nous avons rendu d'emblée un avis très ferme. Après des évènements divers, j'ai eu le grand honneur, l'honneur exceptionnel d'être entendu comme témoin par la Cour de Cassation. La haute juridiction a formellement condamné la pratique des mères de substitution.

Une jeune femme jusque là stérile dont le mari vient de mourir est-elle autorisée à envisager une grossesse après la mort de l'époux en utilisant, soit le sperme conservé du défunt, soit, dans d'autres cas, les embryons congelés ?

Ce sont là questions très malaisées, très émouvantes qui demandent peut être des réponses variables selon les cas. De toute façon, un délai d'attente paraît souhaitable en rappelant les vers de la Fontaine :

Entre la veuve d'une année
Et la veuve d'une journée
La différence est grande.

Une jeune femme dont le dossier avait été soumis s'est remariée pendant que se poursuivaient les études du Comité d'éthique concerné.

J'essaierai d'analyser demain les principes généraux qui ont guidé l'action du CCNE, ses frontières aussi. Je voudrais, ce matin, avant de conclure, évoquer ses rapports avec la science, ses rapports avec les Chefs d'Etat.

Ce qui n'est pas scientifique n'est pas éthique. La formule a été souvent répétée. Elle est vraie. Elle n'implique pas que tout ce qui est scientifique soit éthique. Mais elle doit être respectée. Une très forte étude scientifique est nécessaire avant qu'une question soit posée au Comité d'Ethique.

Et, très souvent, nous l'avons déjà indiqué, c'est un progrès de la recherche scientifique qui vient régler le grave problème posé par la recherche précédente. Un bon exemple est fourni par l'histoire du paludisme de Californie qui, comme la tragédie classique, est un drame en 5 actes.

1er acte : Le paludisme fait des ravages dans la population noire de Californie.

2ème acte : Un médicament préventif, la primaquine, est mis au point par les chercheurs.

3ème acte : L'efficacité de la primaquine est confirmée par les premiers essais faits sur l'homme. Le paludisme recule.

4ème acte : 8 à 10 % des personnes saines recevant le médicament préventif souffrent d'une anémie très grave, souvent mortelle, provoquée par la primaquine. C'est alors une cruelle tension. A-t-on le droit, pour protéger 90 % de la population, de risquer de tuer 10 % de ses membres ?

5ème acte : Un chercheur américain découvre les raisons de la fragilité. C'est l'absence, dans les globules rouges de certaines personnes, d'une enzyme protectrice au nom savant, en initiales : G6PD. Un test simple permet de dépister les personnes fragiles. La primaquine sera utilement donnée aux autres.

Dans cette même Sorbonne où nous siégeons, le Recteur Robert Mallet a créé en 1977 le Mouvement Universel de la Responsabilité Scientifique, véritable précurseur de CCNE. J'ai eu l'honneur, dès ce moment, d'appartenir, avec François Jacob, Jacques Monod au Conseil de direction du Mouvement. Très vite, nous avons constaté que les difficultés rencontrées étaient dues, pour une large part, à l'insuffisante connaissance que de nombreux hommes d'état avaient des questions scientifiques, de leur rapide évolution, des problèmes nouveaux que cette évolution posait aux Sociétés humaines. C'est ainsi que j'ai été amené à proposer la création, l'organisation d'Ecoles d'été pour Chefs d'Etat. Dans une île grecque se trouveraient ainsi réunis, pendant deux ou trois semaines, responsables politiques de haut rang et hommes de science. Réunions de groupes, colloques, entretiens personnels permettront aux uns et aux autres de se connaître, surtout de connaître la complexité, la nouveauté des questions posées. La conduite des sociétés humaines aurait pu, semble- t-il, tirer grand parti de ces rencontres insulaires. Le projet prit corps. Des invitations furent adressées. La seule réponse positive fut celle du Premier Ministre Canadien Trudeau. Tous les autres chefs d'état ou de gouvernement étaient trop occupés, ne pouvaient envisager de s'absenter. L'île grecque resta vide.

Au terme de ces dix premières années, nous présentons les résultats de nos travaux avec des sentiments alliés d'espérance et d'humilité, une humilité nécessaire, fonction de l'importance des problèmes posés.

L'éthique de la biologie c'est d'abord une double rigueur, la rigueur glacée de la science, la rigueur rigide de la morale. Mais c'est aussi, unies à ces rigueurs, la chaleur de la vie, la profondeur de la réflexion. La chaleur, la profondeur d'une discipline tout entière inspirée par l'espoir de limiter cette souffrance humaine toujours présente autour des questions posées, d'une discipline tout entière inspirée par l'amour du prochain.

Cet ouvrage constitue la première édition d'ensemble des avis qui ont été rendus publics par le Comité Consultatif National d'Éthique pour les Sciences de la Vie et de la Santé au cours de ses dix premières années d'existence (période 1983-1993).
Il s'agit au total de 34 avis qui couvrent la plupart des grands problèmes soulevés par l'évolution récente de la médecine et de la biologie.

Les avis se succèdent dans l'ouvrage selon l'ordre chronologique où ils ont été prononcés.

Pour chacun d'entre eux, les réponses aux questions posées (avis proprement dit) apparaissent d'abord, suivies généralement d'un rapport qui présente les analyses et les réflexions à la fois sur le plan scientifique et sur le plan éthique, qui sont à la base des prises de position et qui en constituent l'éclairage.

Au début de l'ouvrage, un classement par thèmes permet au lecteur de prendre connaissance des textes qui se rapportent au domaine particulier qui l'intéresse.

Enfin, chacun des avis a été analysé à l'aide de mots-clés choisis dans le thésaurus constitué par le Centre de Documentation et d'Information en Ethique de l'INSERM. A partir de ces mots-clés il a été réalisé un index, qui est présenté à la fin de l'ouvrage et qui permet d'accéder aux avis à partir des concepts fondamentaux qui s'y trouvent développés.

Classement chronologique

Classement par thèmes

Neurosciences

Prélèvement d'organes et de tissus - Transfusion sanguine - Transplantation

Procréation - Embryon

Recherche biomédicale et travaux sur l'homme

Sida

Toxicomanies

AVIS SUR LES PRÉLÈVEMENTS DE TISSUS D'EMBRYONS ET DE FŒTUS HUMAINS MORTS, À DES FINS THÉRAPEUTIQUES, DIAGNOSTIQUES ET SCIENTIFIQUES. RAPPORT.

N° 1 **22 mai 1984**

Avis

Ayant considéré :
• l'utilité thérapeutique, diagnostique et scientifique des prélèvements de tissus embryonnaires ou fœtaux, en l'état actuel des recherches et des thérapeutiques,
• la qualité de personne humaine potentielle de l'embryon ou du fœtus (*) dès sa conception,
• le pluralisme des opinions qui s'expriment, sur le plan éthique, à propos des prélèvements de tissus embryonnaires ou fœtaux, et les conflits de valeurs qu'ils provoquent,
• les aspects juridiques du problème,

Le Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé recommande d'observer les directives suivantes, relatives :

• aux conséquences résultant de l'utilisation de tissus humains,
• aux conséquences éthiques et médicales des prélèvements de tissus d'embryons ou de fœtus, compte tenu de la provenance de ceux-ci (interruption de grossesse),
• à la définition des embryons et des fœtus susceptibles de faire l'objet de prélèvements,
• aux consentements à requérir.

I - L'embryon ou le fœtus doit être reconnu *comme une personne humaine potentielle* qui est, ou a été vivante et dont le respect s'impose à tous.

Il en résulte que :
a) L'embryon ou le fœtus vivant ne peut être, en aucun cas, l'objet d'expérimentation in utero. Seules sont légitimes les actions thérapeutiques destinées à favoriser le développement et la naissance de l'enfant. Le maintien artificiel de la vie de l'embryon ou du fœtus en vue de la recherche ou de prélèvements à fins thérapeutiques est interdit.

b) L'utilisation commerciale ou industrielle d'embryons ou de fœtus humains est interdite. Les prélèvements de tissus effectués sur l'embryon ou le fœtus mort, lorsqu'ils sont légitimes, ne sauraient donner lieu à rémunération.

c) Seuls sont légitimes, dans les conditions définies ci-dessous (II - III -IV), les utilisations et prélèvements effectués dans un but thérapeutique, diagnostique ou scientifique.

(*) les termes "embryon" et "fœtus" visent *tous les stades du développement* du zygote depuis la fécondation de l'ovule jusqu'au stade de la maturation permettant une vie autonome ; ces termes sont utilisés en raison de la difficulté de déterminer scientifiquement le passage du stade embryonnaire au stade fœtal. Ce choix terminologique ne préjuge en rien une prise de position du Comité d'éthique sur le statut de l'être en gestation.

II - Les principales objections d'ordre éthique élevées contre la légitimité des prélèvements de tissus d'embryons ou de fœtus morts ont pour cause *la provenance de ceux-ci lorsque leur mort est due à une interruption volontaire de grossesse.*

Ceux qui auraient, à un titre quelconque, à effectuer ou à coopérer à de tels prélèvements, peuvent se prévaloir d'une *clause dite de conscience* pour refuser leur participation.

Ceux qui n'invoquent pas la clause de conscience doivent respecter les directives suivantes :

a) DIRECTIVES ÉTHIQUES

• L'utilisation de l'embryon ou du fœtus *à des fins diagnostiques,* (recherche de la cause d'une interruption spontanée de la grossesse, confirmation des diagnostics in utero), est légitime,

• l'utilisation de tissus embryonnaires ou fœtaux *dans un but thérapeutique* doit avoir un caractère exceptionnel justifié, en l'état actuel des connaissances, à la fois par la rareté des maladies traitées, l'absence de toute autre thérapeutique également efficace, et l'avantage manifeste, telle que la survie, que retirera le bénéficiaire du traitement,

• l'utilisation des tissus embryonnaires et fœtaux *à des fins de recherche* doit poursuivre un but spécialement important et spécialement utile au progrès des thérapeutiques,

• l'utilisation des embryons ou fœtus à des fins thérapeutiques ou de recherche doit être soumise à l'avis d'un Comité d'éthique qui appréciera, soit le caractère exceptionnel de la thérapeutique, soit l'utilité de la recherche envisagée, et qui sera habilité à veiller à tout moment au respect des directives énoncées par le présent avis.

b) DIRECTIVES DÉONTOLOGIQUES ET MÉDICALES

• la décision et les conditions (date, technique, etc...) de l'interruption de grossesse ne doivent en aucun cas être influencées par l'utilisation ultérieure possible ou souhaitée de l'embryon ou du fœtus. La technique d'expulsion doit être choisie sur des critères exclusivement obstétricaux en veillant à préserver l'avenir obstétrical de la femme.

• une totale indépendance doit être établie et garantie, sous le contrôle du Comité d'éthique, entre l'équipe médicale qui procède à l'IVG et l'équipe susceptible d'utiliser les embryons ou les fœtus.

III - Aux fins susénoncées, *seuls peuvent être utilisés les embryons ou fœtus n'ayant pas atteint le seuil de la viabilité et dont la mort a été préalablement constatée :*

- les prélèvements de tissus ne peuvent être effectués que sur des embryons ou fœtus dont la non viabilité est certaine, c'est à dire avant la 22ème semaine gestationnelle (20ème semaine à compter de la date probable de la conception) ;

- l'interruption de la circulation sanguine constitue le critère reconnu de la mort. Les prélèvements ne peuvent être effectués qu'après constatation confirmée de la mort.

IV - Les prélèvements de tissus embryonnaires ou fœtaux à des fins thérapeutiques ou scientifiques *peuvent être interdits par la mère ou le père qui disposent de la faculté de s'y opposer.*

Conclusion

Il est indispensable que les pouvoirs publics limitent l'utilisation thérapeutique ou scientifique des embryons ou fœtus humains et les prélèvements de tissus embryonnaires ou fœtaux aux établissements agréés faisant preuve de leur compétence et dotés d'un Comité d'éthique dont la composition et le fonctionnement devraient être définis par voie réglementaire.

L'agrément de ces établissements devrait être soumis pour avis au Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé.

Rapport (avril 1984)

Remarques préliminaires :

1 - L'utilisation des embryons humains pose, du point de vue éthique, des questions communes aux diverses situations concrètes (embryons morts, fécondations in vitro, diagnostic prénatal...) et peut poursuivre des fins également diverses (scientifiques, thérapeutiques, commerciales et industrielles).

Il paraît nécessaire d'assurer une cohérence des avis propres à ces diverses situations en raison de leur connexité. Cette cohérence devrait être fondée sur la reconnaissance non équivoque du caractère humain de l'embryon.

Il convient de reconnaître que, même mort, l'embryon n'est pas un produit neutre de laboratoire, mais qu'il est, ou a été, *une personne humaine potentielle.*

• Ce caractère humain impose à la recherche et à la thérapeutique le respect de l'embryon, respect dont les modalités seules peuvent varier selon les fins poursuivies.

• Ce caractère humain impose de condamner vigoureusement toute utilisation commerciale ou industrielle des embryons humains, quelle que soit la situation considérée.

2 - L'utilisation des embryons humains à des fins thérapeutiques ou scientifiques suscite de profondes et graves divergences éthiques. Certains estiment que toute utilisation doit être condamnée, d'autres, à l'inverse, pensent que l'embryon mort n'est qu'un matériau biologique dont la manipulation ne suscite aucune réserve éthique, d'autres enfin, cherchant un juste milieu s'efforcent de préserver le respect dû à l'embryon en précisant les utilisations légitimes qui peuvent en être faites.

Etant donné le caractère conflictuel d'un débat ouvert dans l'opinion publique, il convient d'en mesurer toutes les données et d'élaborer un avis qui prenne en compte les divergences et qui rende compte du pluralisme des opinions éthiques des Français.

Ceci doit avoir pour conséquence une analyse et une évaluation des intérêts contradictoires en jeu afin d'aboutir à un compromis basé sur la hiérarchie de ces intérêts au regard des fins poursuivies.

• Tenir compte des réserves importantes d'une partie de l'opinion publique suppose que libre cours ne soit pas laissé aux utilisations scientifiques et thérapeutiques dont la légitimité doit dépendre des fins supérieures qu'elles poursuivent. Une nécessaire rigueur paraît devoir s'imposer à tous.

• Rendre compte du pluralisme éthique et le respecter peut conduire, en outre, à légitimer pour certains la clause de l'objection de conscience de la part de tous ceux qui, à un titre quelconque, auraient à manipuler des embryons humains, quelle que soit la fin poursuivie.

3 - Sur le plan juridique, la question de la personnalité de l'embryon fait difficulté et, par suite, l'applicabilité de la loi du 22 décembre 1976 relative aux prélèvements d'organes est douteuse.

L'embryon humain est, en principe, une personne humaine dotée d'un personnalité juridique dès la conception, à condition qu'il naisse vivant et viable et que les effets de cette personnalité lui soient favorables. Ce principe n'aide guère à préciser les règles susceptibles de gouverner l'utilisation des embryons morts. Ceux-ci peuvent difficile-

ment être considérés comme des cadavres surtout si la mort est survenue avant que l'embryon ait atteint le seuil de la viabilité.

Techniquement, la loi du 22 décembre 1976 ne peut être appliquée telle quelle, à des situations qu'elle n'a pas prévues et dont l'analogie avec les situations qu'elle envisage est insuffisante à en justifier l'application.

Mais il convient de retenir les principes et l'esprit de la loi, à savoir l'interdiction de tout commerce, la limitation de l'utilisation des produits du corps humain aux seules fins scientifiques ou thérapeutiques, la non exclusion du consentement des personnes intéressées. Il paraît donc nécessaire de respecter ces principes mais il est possible d'écarter certaines règles techniques ou certaines modalités dont le contenu dépend des situations concrètes auxquelles elles s'appliquent.

Sur la base de ces considérations, le présent rapport a pour objet l'utilisation des embryons morts à des fins thérapeutiques et scientifiques. L'examen des problèmes éthiques et juridiques, ainsi que les conséquences qui en seront tirées, supposent quelques définitions.

Définitions

• le terme "**embryon humain**" inclut tous les stades de développement du zygote, depuis la fécondation de l'ovule jusqu'au stade de la maturation permettant une vie autonome hors du corps maternel, soit vers la 25ème semaine gestationnelle (600 grammes). Etant donné la difficulté de déterminer scientifiquement le passage du stade embryonnaire au stade fœtal, le terme "d'embryon" sera seul utilisé.

Dans l'état de nos connaissances, on distingue deux périodes du développement embryonnaire, délimitées par la nidation de l'œuf dans la muqueuse endométriale de l'utérus :

a) *la progestation,* où l'œuf fécondé est un organisme libre possédant un potentiel de développement et de viabilité s'il trouve un utérus receveur. Cette période dure 7 jours.

b) *la gestation,* où l'œuf est implanté. L'embryon est alors un organisme vivant et se développant dans un état de "parasitisme". Dès qu'il y a rupture de la continuité avec l'utérus, l'embryon n'a aucun potentiel de viabilité.

Dans les problèmes éthiques soulevés par l'utilisation des embryons humains, il est indispensable de séparer ces deux stades qui posent des problèmes très différents.

Les problèmes liés à la période de progestation seront étudiés avec ceux touchant à la fécondation in vitro et au transfert d'embryon.

• Finalités d'utilisation de tissus et d'organes d'embryons humains

On peut distinguer :

Des fins diagnostiques ; la caractérisation biologique des anomalies que pourrait présenter un embryon permet de fournir aux parents les éléments qui seront la base des conseils pour l'avenir de leur descendance.

Des fins cognitives ; les progrès dans les connaissances sur la biologie du développement et sur la génétique humaine nécessitent des recherches sur des cellules, tissus et organes embryonnaires humains.

Des fins thérapeutiques ; dans l'état de nos connaissances il existe des indications, généralement exceptionnelles, de greffe de tissus embryonnaires.

Il est exclu d'envisager des utilisations industrielles des tissus et organes embryonnaires humains.

• Circonstances d'"expulsion" d'embryons humains

Les embryons humains peuvent provenir :
- soit d'expulsions spontanées

Ce sont surtout les avortements spontanés qui surviennent normalement dans 15 % des grossesses cliniquement reconnues par les femmes.

Le caractère pathologique de ces accidents et le fait que le plus grand nombre est le résultat d'une anomalie génétique (en particulier une aberration chromosomique) sont des notions dont il faudra tenir compte pour l'utilisation des tissus.

- soit d'expulsions provoquées

Ce sont les interruptions de grossesses effectuées dans le cadre de la loi (articles 162-1 à 162-14 du Code de la santé publique) :

Interruptions volontaires de grossesse avant la 12ème semaine gestationnelle, interruptions au-delà de la 12ème semaine sur indications médicales ; parmi ces indications, un grand nombre est représenté par les anomalies génétiques diagnostiquées par amniocentèse.

Le délai de gestation est calculé à partir de la date des dernières règles, ce qui ajoute 2 semaines environ au délai calculé à compter de la date probable de la conception. On parle (à tort) de durée gestationnelle, notion généralement admise par les obstétriciens, alors que les lois et les juristes se basent sur la date probable de la conception.

Problèmes éthiques et juridiques

L'utilité médicale ou scientifique de l'utilisation d'embryons humains doit être mesurée et appréciée au regard des exigences éthiques et juridiques. Ces dernières doivent permettre de déterminer les conditions d'une utilisation légitime des embryons.

Les difficultés tiennent d'une part, aux divergences éthiques qui divisent l'opinion en raison du fait que les embryons utilisés et utilisables à des fins thérapeutiques proviennent d'interruptions volontaires de grossesse et d'autre part, aux incertitudes juridiques quant à la qualité de l'embryon comme personne humaine et quant à l'applicabilité de la loi du 22 décembre 1976 relative aux prélèvements d'organes. Ces difficultés ne sont pas irréductibles ; leur solution nécessite l'examen de trois questions essentielles :

- le lien entre l'IVG et l'utilisation des embryons,
- la définition de l'embryon utilisable, compte tenu des divers stades de son développement (vie, viabilité), et le concept de mort appliqué à un embryon,
- le problème du consentement.

• Rapports avec l'interruption volontaire de grossesse

1) *La provenance des embryons constitue la principale cause de divergences éthiques*

- les uns estiment que, bien que légalisé, l'avortement est toujours condamnable et par conséquent, que l'utilisation de l'embryon
• suppose, dans la plupart des cas, la mort volontairement provoquée d'un embryon dont la vie, dès la conception, aurait dû être respectée
• et réalise une complicité d'avortement.

Cette opinion peut-être prise en considération par l'admission de la clause de conscience. Mais elle ne saurait justifier, dans l'état actuel de la société et des utilités thérapeutiques, une condamnation générale et absolue de toute utilisation des embryons.

- L'opinion, majoritaire semble-t-il, considère qu'il convient surtout d'éviter que l'utilisation des embryons ne constitue :
• de façon générale, une *cause* de développement de l'avortement qui, juridiquement, reste un délit, sanctionnant l'atteinte au respect de la vie, sauf dans deux cas fondés sur l'état de nécessité (détresse ou thérapeutique),
• au plan individuel, une *légitimation* morale de l'avortement par l'intermédiaire du don de l'embryon,
• une *incitation* à adapter la *technique* de l'avortement aux besoins des utilisateurs.
Ces objections paraissent pleinement fondées et entraînent les conséquences suivantes.

2) *Conséquences éthiques quant à l'utilisation des embryons*

Il convient de distinguer les différentes utilisations possibles.

- *utilisations diagnostiques* : elles paraissent pleinement justifiées, dès lors qu'il s'agit de rechercher la cause de l'interruption spontanée de la grossesse, ou de confirmer les résultats des examens qui ont motivé l'avortement thérapeutique.

- *utilisations de tissus embryonnaires à des fins thérapeutiques (greffes)* : elles sont justifiées, dès lors que ces utilisations présentent un caractère exceptionnel et sont contrôlées par un Comité d'éthique.

Le caractère exceptionnel s'impose, afin d'éviter que l'utilisation ne constitue une pression en faveur d'avortements massifs et ne devienne une technique de routine généralisée.

Ce caractère exceptionnel doit être défini :
• par le faible nombre de malades potentiels susceptibles de bénéficier d'une greffe de tissus embryonnaires et par le faible nombre d'embryons nécessaires au traitement de chaque bénéficiaire,
• par l'absence de toute autre thérapeutique également efficace.

Ainsi, si le traitement d'enfants immunodéficients par greffe de tissus embryonnaires est justifié, dans l'état actuel des thérapeutiques, en revanche, doit être écartée l'utilisation de pancréas embryonnaire pour le traitement (expérimental) de diabétiques insulinodépendants.

- *Utilisations à des fins scientifiques* : Il convient que l'embryon humain ne soit pas considéré comme un matériau de laboratoire. Son utilisation pour la recherche ne doit concerner qu'un embryon mort, à condition que la recherche sur l'animal soit impossible et qu'elle poursuive un but jugé suffisamment important par un Comité d'éthique.

La tératogenèse ou l'expérimentation sur l'embryon in utero est manifestement condamnable. Toute expérimentation sur un embryon vivant et non viable qui n'aurait pas pour but le bien de l'enfant à naître et de favoriser son développement doit être écartée.

3) *Conséquences médicales et déontologiques*

- *Conditions obstétricales*
La décision de l'interruption de grossesse par la femme et par le médecin ne doit, en aucune circonstance, être influencée par l'utilisation éventuelle des tissus et organes embryonnaires.
Dans le cas des interruptions sur indications médicales, la technique obstétricale d'expulsion doit être choisie dans chaque situation sur des critères uniquement obstétricaux en veillant toujours à préserver l'avenir obstétrical de la femme. Les besoins des "utilisateurs" d'embryons ne doivent jamais influencer la décision ni la méthode d'interruption.

- Il importe que soit maintenue et garantie une totale *indépendance* entre l'équipe médicale qui procède à l'interruption de la grossesse et l'équipe qui utilisera ou sera susceptible d'utiliser les embryons.

- toute intervention de la part des utilisateurs en vue d'influencer les méthodes ou la date de l'interruption de la grossesse et d'en modifier la réalisation normale, doit être proscrite.

• Determination d'embryons utilisables à des fins thérapeutiques ou de recherche

1) *Problèmes de la viabilité*

Si l'embryon non viable n'a pas la qualité de personne humaine pleinement reconnue par le droit mais n'a qu'une personnalité juridique potentielle et conditionnelle (à condition qu'il naisse vivant et viable), en revanche, l'embryon viable devient indépendant du corps de la mère et peut être considéré comme une personne à part entière.

Il convient d'écarter toute utilisation d'embryons, même morts, dont la viabilité préalable aurait été possible, sauf à des fins diagnostiques.

Pour cela, il est opportun de limiter l'utilisation à des embryons dont la non-viabilité est certaine : la date limite de l'interruption de la grossesse devra se situer en conséquence au plus tard dans la 22ème semaine gestationnelle (soit la 20ème semaine à compter de la date probable de conception).

2) *Définition de la mort*

Les tissus ou organes embryonnaires ne peuvent être prélevés que sur des embryons morts.

La constatation de l'interruption de la circulation sanguine est le critère de la proximité inéluctable de la mort, et même de la mort certaine.

Mais, pour éviter l'objection de la souffrance possible de l'embryon et pour écarter l'image, entretenue par certains, de la vivisection des embryons, il est raisonnable d'attendre un certain temps (une heure ?) après la constatation de la mort, pour effectuer le prélèvement.
Tout maintien artificiel de la vie à fins d'expérimentation ou de prélèvement doit être interdit.

3) *consentement à recueillir*

Une question préalable se pose : la loi du 22 décembre 1976 relative aux prélève-

ments d'organes est-elle applicable ? il est clair qu'elle n'a pas prévu l'hypothèse de prélèvements sur l'embryon vivant ou mort. On ne peut donc étendre son application à cette hypothèse que par interprétation analogique.

On peut douter du bien fondé de l'analogie quant aux conséquences précises relatives aux consentements à requérir. Selon la loi de 1976, le consentement exprès du représentant légal (père et mère) est nécessaire au prélèvement sur le cadavre d'un enfant mineur. Il n'est ni évident ni opportun de considérer l'embryon mort avant la 22ème semaine gestationnelle comme le cadavre d'un enfant mineur. D'une part, il n'a jamais vécu et n'a jamais pu vivre d'une façon autonome par rapport à la mère, d'autre part, il convient d'éviter que le consentement de la mère, s'il était nécessairement requis, ne soit interprété, en pratique, comme un don de l'embryon légitimant l'avortement ou comme le prix à payer pour obtenir l'interruption de la grossesse.

C'est pourquoi il paraît souhaitable de réserver à la mère un droit de veto, mais non d'exiger dans tous les cas son consentement.

En pratique, il conviendra d'apprécier l'opportunité de requérir le consentement maternel. Cette opportunité se manifeste en cas d'interruptions de grossesse spontanées ou thérapeutiques. Dans ces cas, il est recommandé de solliciter le consentement de la mère avant d'effectuer le prélèvement. Cette opportunité est beaucoup plus discutable en cas d'interruptions volontaires de grossesse non thérapeutiques. Certains estiment qu'en décidant de la mort de l'embryon, la mère se prive de tout droit à son égard. Cette position paraît excessive. La faculté de refus doit être préservée car il s'agit d'utiliser des tissus humains.

La mère pourrait être informée de sa faculté de refus lors de la première visite en vue de l'IVG.

Ainsi peut-on établir une règle unique, quelle que soit la cause de l'interruption de la grossesse, et une règle souple dont la mise en œuvre dépendra des circonstances de l'interruption de la grossesse.

Si l'interruption de la grossesse intervenait après la 22ème semaine, le consentement exprimé par les père et mère devrait être requis.

III - Opportunité d'une législation

- Un avant-projet de loi est actuellement à l'étude entre les ministères de la Santé et de la Justice. Le comité pourrait se saisir d'office de la question de savoir s'il est opportun de légiférer en la matière.

- L'intérêt essentiel de la loi, en l'espèce, réside moins dans les principes et règles qu'elle poserait (à cet égard les directives du Comité sont à la fois conformes aux dispositions de l'avant-projet, et plus précises) que dans les sanctions que seule la loi peut édicter, s'il s'agit de sanctions pénales.

En l'espèce, il ne semble pas à priori nécessaire de réprimer des comportements.
Les enquêtes poursuivies à Bordeaux et à Lyon par le Ministère public n'ont pas donné lieu à des poursuites pénales.

Mais, l'existence de sanctions pénales peut avoir un effet dissuasif à l'égard d'utilisateurs peu enclins à respecter les directives du Comité, et un effet rassurant à l'égard de l'opinion publique.

Il paraît opportun que la commission constituée par les Ministères susmentionnés pour l'étude du problème législatif coordonne ses travaux avec ceux du Comité et que les directives édictées par ce dernier soient reprises par les textes législatifs et règlementaires, si ceux-ci doivent voir le jour.

Mots clés

Avis de comité d'éthique - Consentement parental - Etablissement agréé - Personne potentielle - Recherche biomédicale et expérimentation - Recherche sur l'embryon
Clause de conscience - Diagnostic prénatal - FIV - IVG - Législation - Recherche à visée cognitive - Recherche thérapeutique - Transplantation de tissu foetal

AVIS SUR LES ESSAIS DE NOUVEAUX TRAITEMENTS CHEZ L'HOMME. REFLEXIONS ET PROPOSITIONS.

N° 2 9 octobre 1984

Avis

Saisi par le Secrétaire d'Etat auprès du Ministre des Affaires sociales, chargé de la Santé, d'une demande d'avis sur les problèmes d'éthique posés par les essais de médicaments chez l'homme, le Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé a étendu sa réflexion à l'ensemble des actes à visée curative, préventive ou diagnostique chez l'homme (1)

Ayant considéré :

• la nécessité, pour les progrès de la thérapeutique, d'une évaluation des nouveaux traitements, et le fait que la méthodologie dite de l'essai contrôlé est, en l'état actuel des connaissances, la plus rigoureuse.

• les problèmes d'éthique que suscite cette méthodologie, notamment à deux niveaux :

- l'un est l'inclusion d'un patient, à l'occasion de son traitement, dans un groupe traité selon un protocole préétabli, protocole comportant, dans une phase de comparaison,la répartition des patients entre deux groupes constitués de manière à être aussi comparables que possible ;
- l'autre est le recours éventuel, dans les phases précédant la phase de comparaison, à des essais sur volontaires sains;

• les règles et recommandations nationales et internationales relatives à l'expérimentation sur l'homme.

Le Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé recommande :

1) que tous les essais sur l'homme visant à évaluer un traitement soient conformes aux principes énoncés ci-après ;

2) que soient officiellement créés des Comités d'éthique, auxquels tout essai devrait être soumis ; le rôle de ces comités serait, non seulement de donner un avis, mais de confronter les opinions de personnes venues d'horizons différents, notamment des spécialistes de ces essais et des juristes, de manière à dégager progressivement des règles générales ;

3) que la législation susceptible d'intervenir s'inspire de ces principes et de l'expérience acquise par le fonctionnement des comités d'éthique.

(1) Ces actes, y compris ceux à visée diagnostique, seront par commodité appelés "traitements"

Principes

• Le "devoir d'essai"

Il n'est pas conforme à l'éthique d'administrer un traitement dont on ne sait, alors qu'on pourrait le savoir, s'il est le meilleur des traitements disponibles ; voire même s'il est efficace et s'il n'est pas nocif. L'évaluation d'un nouveau traitement est un devoir. Elle doit être faite selon une méthode rigoureuse. En particulier :

1) Le traitement doit faire l'objet d'une phase de comparaison, avec un groupe témoin recevant un traitement de référence (ou non traité s'il n'existe pas de traitement reconnu actif) ; dans cette comparaison :

- les groupes traités et témoins doivent être constitués de manière à être aussi comparables que possible ; la seule méthode rigoureuse à cet égard est, dans l'état actuel des connaissances, une technique, la randomisation, qui fait appel au tirage au sort.

- dans certains cas, il faut en outre que l'identité du traitement soit ignorée du patient, voire du médecin, le traitement à évaluer et le traitement de référence se présentant sous une forme indiscernable. Dans cette éventualité, s'il n'existe pas de traitement reconnu actif, le traitement de référence est un placebo.

2) Le traitement, surtout s'il s'agit d'un médicament, doit faire l'objet, avant la phase de comparaison, d'essais préalables, sur l'homme, visant à éclairer le mécanisme d'action et le niveau de tolérance. Ces essais, le plus souvent, ne doivent pas être menés sur des malades ; ils nécessitent le recours à des volontaires sains. Les essais sur volontaires sains sont donc indispensables ; or, ils sont actuellement tenus en France pour illicites. Cette situation appelle une intervention du législateur.

• Les conditions

Les essais ci-dessus décrits ne sont acceptables que si s'ont formellement respectées un certain nombre de conditions. Cinq sont essentielles : des "pré-requis" suffisants, la valeur scientifique du projet, un bilan risques-avantages acceptable, un consentement libre et éclairé du patient, l'examen de l'essai par un comité indépendant.

1) L'OBLIGATION DE "PRÉ-REQUIS"

On ne peut entreprendre des essais sur l'homme sans avoir réuni toutes les garanties qu'est susceptible d'apporter l'expérimentation pharmacologique et toxicologique en laboratoire, *in vitro* et sur plusieurs espèces animales avec des effectifs suffisants.

2) LA VALEUR SCIENTIFIQUE DU PROJET

Un essai entrepris sur des bases scientifiques insuffisantes en l'état des connaissances du moment est contraire à l'éthique ; d'abord, il impose à des patients des contraintes inutiles, ensuite et surtout, il peut conduire à des conclusions erronées, qui lèseront des patients futurs. Un essai ne peut donc être entrepris que par une équipe de qualité comprenant, outre des cliniciens, au moins une personne spécialisée, soit dans la méthodologie des essais contrôlés s'il s'agit de la phase de comparaison, soit en pharmacologie pour les phases préalables.

3) UN BILAN RISQUES-AVANTAGES ACCEPTABLE

Ce bilan doit être envisagé de façon différente selon qu'il s'agit de patients inclus dans un essai à l'occasion de leur traitement, ou de volontaires sains.

a) *Patients inclus dans un essai à l'ocasion de leur traitement (malades, ou sujets à risque dans le cas de la prévention).*

Deux objectifs doivent être atteints simultanément dans les meilleures conditions possibles : traiter le patient et évaluer un traitement. Concilier ces deux impératifs peut poser problème, en particulier dans la phase de comparaison. Deux éventualités, à cet égard, doivent être distinguées :

- première éventualité : le nouveau traitement, en raison de son avantage espéré mais non prouvé et de son innocuité incomplètement connue, peut être jugé en toute conscience équivalent au traitement de référence. C'est la "situation d'équivalence". Placer un patient dans un groupe ou dans l'autre, de quelque façon qu'aient été constitués les groupes, ne pose pas de problème sur le plan de son intérêt personnel, la solution optimale est alors celle qui rend l'essai valable, en constituant des groupes comparables par les méthodes rigoureuses indiquées ci-dessus, notamment la randomisation.

- deuxième éventualité : les deux traitements ne sont pas jugés équivalents. L'essai ne peut alors, en règle générale, être envisagé. Un bilan doit cependant être établi, tenant compte de l'intérêt du patient, obligatoirement prioritaire, mais aussi du souci du bien collectif, qui ne peut être complètement ignoré : si le bénéfice attendu pour la collectivité est très important, et que l'inconvénient pour le patient soit mineur, l'essai pourra être envisagé à titre exceptionnel. A titre d'exemple : un essai avec groupe témoin non traité, ou traité, par placebo, alors qu'il existe un traitement actif de la maladie, ne peut, en règle générale, être envisagé. Il peut cependant l'être, à titre exceptionnel, s'il s'agit d'un trouble mineur et temporaire et qu'on veuille tester une nouvelle classe de molécules.

La situation d'équivalence est, à l'apparition d'un nouveau traitement, la règle ; c'est pour cette raison que tout nouveau traitement peut, en principe, faire l'objet d'un essai comparatif.

b) Essais sur volontaires sains.
A la différence de la situation précédente, le sujet ne peut ici escompter aucun avantage personnel. Le bilan n'est donc acceptable que si le risque encouru est minime. Ceci implique en particulier une infrastructure suffisante pour garantir la sécurité du sujet.

4) UN CONSENTEMENT LIBRE ET ÉCLAIRÉ

Il doit ici encore être envisagé séparément, selon qu'il s'agit de patients inclus dans un essai à l'occasion de leur traitement, ou de volontaires sains.

a) *Patients inclus dans un essai à l'occasion de leur traitement.* Le consentement doit être obtenu à deux niveaux : consentement au traitement, consentement à l'essai.

Le consentement au traitement doit être recherché selon les règles valables pour la pratique courante, qui stipulent un consentement libre et éclairé. Une information limitée n'est acceptable que si elle est commandée par l'intérêt du patient et à condition que le médecin ne trahisse pas sa confiance.

Le consentement à l'essai, libre et éclairé, doit être obtenu, sauf exceptions justifiées par l'intérêt du patient :

- consentement éclairé.
Dans de nombreux cas, on peut, et il faut alors, donner au patient une information complète sur le but, le protocole et le déroulement de l'essai, mais dans certains cas, une information incomplète est acceptable dans l'intérêt du patient. Le consentement comme l'information peuvent être donnés sous forme orale ou écrite. Il n'est pas pos-

sible d'édicter de règle générale ; mais la façon dont le consentement sera obtenu doit être précisée, avec le protocole, au Comité d'éthique.

- consentement libre : le patient doit avoir l'entière faculté d'accepter, ou non, d'entrer dans un essai, et d'en sortir à un moment quelconque, sans qu'il soit nécessaire de le justifier. Toute pression à cet égard, même minime, serait intolérable.

Dans le cas d'essais portant sur des sujets juridiquement incapables, on devra obtenir le consentement, soit des titulaires de l'autorité parentale pour les mineurs non émancipés, soit des organes tutélaires pour des mineurs sous tutelle et pour les majeurs protégés ; le consentement de l'incapable peut être également requis toutes les fois qu'il apparaît apte à exprimer sa volonté.

b) *Dans les essais sur volontaires sains,* le consentement doit être totalement éclairé, le sujet étant informé du but, du protocole et du déroulement de l'essai ; et totalement libre. De ce fait, dans ce type d'essais :
- sont contraires à l'éthique les essais sur les détenus, sur les incapables, ainsi que sur les sujets malades d'une affection étrangère à l'étude ; ceux-ci sont parfois assimilés à des sujets sains, ils sont en fait sous la dépendance du médecin ; cette possibilité doit donc être exclue.

Si les essais portent sur des personnes ayant un lien de dépendance avec le promoteur ou le responsable scientifique de l'essai, ou sur des étudiants en médecine, ce point devrait être spécifié dans le protocole soumis au Comité d'éthique.

Le consentement est un “contrat d'essai”, il doit faire l'objet d'une convention écrite et signée par les deux parties ; celle-ci décrira leurs engagements mutuels ; elle précisera la somme à verser au volontaire, qui doit être uniquement une indemnisation tenant compte des diverses contraintes subies, toute rémunération étant exclue ; elle ne peut donc constituer la motivation du sujet. Celui-ci ne devra pas participer à des essais trop fréquents. En prévision d'éventuels préjudices imputables à l'essai une assurance devra obligatoirement être souscrite par le promoteur.

5) L'EXAMEN PAR UN COMITÉ D'ÉTHIQUE

L'essai, qu'il s'agisse de la phase de comparaison ou des phases préalables, doit obligatoirement être soumis à un Comité d'éthique. Celui-ci doit vérifier que les quatre obligations ci-dessus détaillées ont été convenablement remplies, ceci dans l'ordre indiqué, une condition non remplie dispensant d'examiner les suivantes. L'appréciation est donnée sous forme d'un avis. Cet avis ne dégage pas l'expérimentateur de sa responsabilité. Dans le cas des essais sur volontaires sains, un avis favorable du Comité d'éthique est impératif.

Des propositions sont présentées ci-après pour la constitution et le fonctionnement des Comités d'éthique.

Rôle des essais dans le progrès thérapeutique

Il serait utile, pour certaines maladies, que soit mise en place une structure permettant d'évaluer ce rôle - structure basée sur un enregistrement des essais dès leur début. Une telle structure aurait, en outre, l'avantage de faire connaître les résultats négatifs, souvent non publiés.

Les essais n'ont pas encore, dans le progrès thérapeutique, la place qui devrait être la leur. Une amélioration doit pouvoir être obtenue. Les clefs en sont : formation et information (formation de spécialistes en essais, formation des médecins utilisateurs, diffusion rapide des résultats des essais).

Propositions pour la création et le fonctionnement de Comités d'éthique

Le Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé recommande que soient créés des Comités d'éthique, dont la composition et le fonctionnement devraient être définis par voie réglementaire ; et qu'il soit obligatoire de leur soumettre tout essai sur l'homme visant à évaluer une intervention d'ordre curatif, préventif ou diagnostique.

Il est nécessaire que la détermination du Comité d'éthique appelé à juger un essai soit univoque, de manière à éviter tout choix, et toute demande effectuée simultanément à plusieurs Comités. La meilleure solution paraît être le quadrillage du pays en circonscriptions ayant chacune un Comité et un seul, le "promoteur" d'un essai devant s'adresser au Comité de sa circonscription. Les circonscriptions pourraient être, soit des régions administratives, soit un ensemble de régions si le travail est peu important, soit au contraire des subdivisions de régions. L'avantage de cette solution est de réaliser la détermination univoque. Même pour un essai multicentrique, il n'y aurait pas choix, il y a toujours un promoteur unique, le Comité serait celui de sa circonscription. La mise en place des Comités devra être progressive et tenir compte de certains Comités existants.

Il est absolument nécessaire qu'une coordination entre les Comités soit instituée à tous les niveaux. Elle pourrait être assurée par le Comité national. La composition et la constitution des Comités devraient être définies par un texte officiel, fixant certaines règles mais laissant place à une grande souplesse dans l'application. Le Comité national est en mesure de faire des propositions à cet égard.

L'avis d'un Comité devra être donné dans un délai court, on ne peut admettre qu'un essai soit fortement retardé par des formalités bureaucratiques. En cas de non réponse dans ce délai, le Comité pourrait être dessaisi au profit du Comité national. Les avis des Comités pourront faire l'objet d'un recours au Comité national.

Le rôle des comités ne devrait pas être limité aux essais d'évaluation à visée curative, préventive ou diagnostique. Ce sont ces mêmes comités qui devraient examiner tous les problèmes moraux soulevés par la recherche dans les domaines de la biologie, de la médecine et de la santé.

Le travail des Comités sera important. Il faut que leur soient accordées les ressources voulues humaines et financières.

Problèmes éthiques posés par les essais de nouveaux traitements chez l'homme. Réflexions et propositions.

Préambule

L'expérimentation chez l'homme se présente dans des circonstances multiples et variées, allant de la première fécondation *in vitro* à une expérience d'ordre purement scientifique destinée à éclairer la connaissance, en passant par l'évaluation des effets d'un additif incorporé à un produit alimentaire. Le présent document est limité aux interventions à visée curative, préventive ou diagnostique, et lorsque l'expérimentation est destinée à évaluer ces interventions par une méthodologie appropriée. C'est là un sujet précis, mais déjà suffisamment vaste, et préoccupant pour beaucoup. Cette méthodologie fait en effet appel à deux démarches qui posent des problèmes majeurs : la première est l'inclusion programmée d'un patient, à l'occasion de son traitement, dans un groupe traité selon un protocole préétabli, la seconde est l'expérimentation sur volontaire sain. De ce fait, les malades, surtout lorsqu'ils entrent à l'hôpital, se demandent s'ils ne risquent pas de devenir des sujets d'expérience ; les responsables d'essais thérapeutiques s'interrogent sur le bien fondé de leur travail vis-à-vis de la loi comme de l'éthique ; les juges, en cas de conflit, rencontrent un problème auquel ils ne sont pas préparés. Le but de ce document est de donner d'abord une information, qui fait défaut, parfois cruellement, aux uns comme aux autres, tant sur la méthodologie de ces expériences que sur les problèmes posés au plan éthique, puis d'énoncer des propositions.

L'évaluation d'interventions s'est d'abord posée en médecine pour des thérapeutiques *curatives*. Les moyens employés sont longtemps restés dans le domaine des impressions, de l'à peu-près. L'à peu-près peut suffire pour des traitements qui s'imposent d'emblée, comme fit la streptomycine dans le cas de la méningite tuberculeuse, jusque là toujours mortelle. Mais de pareils succès ne sont pas courants, et la thérapeutique progresse le plus souvent par une succession de gains modestes, que seule peut confirmer et préciser une évaluation rigoureuse. C'est, depuis une époque récente, pratiquement depuis les années 50, qu'a été élaborée une méthodologie véritablement scientifique, par l'introduction, essentiellement, de la méthode statistique. C'est plus tard seulement, avec le développement de mesures préventives efficaces, que l'évaluation a été étendue à la prévention ; plus tard aussi, qu'elle a été envisagée pour comparer des techniques diagnostiques. Dans ces deux cas, la méthodologie de référence a été celle des thérapeutiques curatives, c'est donc celle-ci qui est d'abord décrite.

Les "traitements" en cause peuvent être des médicaments, mais aussi des interventions chirurgicales ou radiologiques, des poses d'implants, etc.

Dans le cas des médicaments, l'évaluation, après les indispensables études de laboratoire in vitro et sur animal, se déroule chez l'homme, selon un processus qu'on peut schématiquement diviser en 4 étapes :

La phase 1 est l'étude de la tolérance.

La phase 2 vise à donner une première idée de l'efficacité, du métabolisme dans l'organisme, des meilleures modalités d'administration. Ces deux phases portent sur

---

NB. Ce texte a été rédigé par un groupe de travail (Cf annexe 5) et soumis au Comité consultatif national d'éthique

peu de sujets, quelques-uns ou quelques dizaines, malades mais souvent aussi volontaires sains.

La phase 3 vise à évaluer rigoureusement le nouveau traitement, à le situer dans l'arsenal des thérapeutiques existantes, elle porte sur quelques dizaines et plus souvent sur quelques centaines de malades, durant ainsi quelques mois et plus souvent quelques années, elle doit être conduite selon une méthodologie très élaborée.

La phase 4, d'apparition plus récente, est la surveillance du médicament après sa mise sur le marché, afin surtout de déceler d'éventuels effets indésirables, rares ou tardifs, que n'aurait pu mettre en évidence la phase 3, nécessairement limitée en nombre de sujets et d'années ; elle porte sur un très grand nombre de sujets, facilement plusieurs milliers. Elle est essentiellement basée sur l'observation, l'enregistrement de tels effets, notamment par les praticiens.

Dans le cas des traitements non médicamenteux (radiothérapie, chirurgie, etc...), l'individualisation de ces quatre phases est moins nette. C'est la phase 3 qui, dans tous les cas, constitue l'étape cruciale de l'évaluation d'un traitement. Très rigoureuse grâce notamment à l'apport de la méthodologie statistique, progressivement améliorée au cours de 40 ans d'utilisation, elle constitue une discipline en soi, “l'essai thérapeutique contrôlé”.

Dans un tel essai, un groupe recevant le nouveau traitement est comparé à un groupe témoin soumis à un traitement classique, - le meilleur en principe -, ou non traité s'il n'existe pas de traitement reconnu actif. La comparaison peut porter sur d'autres critères que l'efficacité (notamment la tolérance). Le groupe témoin est indispensable. Il n'est pas possible, par exemple, d'apprécier un traitement de l'infécondité par le nombre de grossesses obtenu dans un groupe traité, car les sujets inféconds ne sont pas totalement stériles mais seulement hypofertiles et le même nombre de grossesses aurait pu être obtenu dans le même délai sans aucun traitement. En bref, *qui dit évaluation dit comparaison.*

La comparaison des groupes ne se réduit pas au seul examen des pourcentages (de guéris, de décédés...) ou des moyennes (de durée de la maladie...), car ces pourcentages ou moyennes ne sont connus qu'avec une fourchette plus ou moins grande selon la taille des groupes ; elle nécessite un *test statistique* approprié ; les tests, basés sur le calcul des probabilités, permettent de dire si la différence observée est attribuable aux fluctuations d'échantillonnage, ou au contraire, significative.

Une différence significative entre les groupes n'est pas nécessairement le fait des traitements. Une telle conclusion causale n'est possible que si les groupes sont, à part le traitement, strictement comparables. La constitution de groupes comparables pose un problème difficile. On ne peut considérer comme comparables les groupes de malades qui, au cours d'une époque donnée, “se trouvent” avoir reçu l'un ou l'autre des traitements à comparer ; par exemple, pour un cancer, les malades irradiés et les malades opérés, tout simplement parce que le cancérologue aura envoyé au chirurgien les meilleurs cas. On ne peut davantage considérer comme comparables, bien que ce soit moins évident, les cas de deux époques différentes ; indiquons, à titre d'exemple, que dans un grand hôpital parisien, à un moment donné, la mortalité pour un type de cancer a cru d'année en année ; l'explication était que la venue d'un chef de service réputé attirait des cas de plus en plus graves. Le seul fait d'entreprendre un essai peut modifier le recrutement de la clientèle ; ainsi, lorsque fut suggéré le rôle des anticoagulants pour prévenir la récidive d'infarctus, un essai fut décidé en Grande-Bretagne, ce projet fut connu du public et attira un supplément de cas moins graves en moyenne. Le défaut commun à tous ces exemples est que les groupes à comparer se constituent spontanément, en fonction d'une de leurs caractéristiques ou d'un évènement, qui les rend, de ce fait, non comparables. La difficulté est la même que celle rencontrée dans le domaine des sondages, lorsqu'on cherche à obtenir un échantillon

"représentatif", c'est-à-dire comparable à la population dont il provient. On sait que la seule solution rigoureuse est le tirage au sort. Ici de même, la seule manière rigoureuse d'obtenir des groupes comparables consiste, dans l'état actuel des connaissances, à répartir les malades entre les deux groupes par une technique (la "randomisation") qui fait appel au tirage au sort.

Cependant, des groupes comparables au départ peuvent perdre leur comparabilité en cours d'essai du seul fait de la connaissance du traitement reçu : d'abord au niveau des critères de jugement, la personne qui juge pouvant par partialité, même inconsciente, avantager le traitement qu'elle croit le meilleur ; mais surtout au niveau de l'évolution même de la maladie, qui peut être influencée par des phénomènes de suggestion. D'autosuggestion d'abord, des études ont montré qu'un placebo, traitement inactif imitant dans sa présentation un traitement actif, pouvait, dans de nombreux cas, en reproduire les effets bénéfiques, et parfois les inconvénients secondaires. D'hétérosuggestion ensuite, on a constaté également que la foi du médecin dans le traitement peut influencer le cours de la maladie. Pour éviter de tels biais, ont été imaginés des essais comportant l'ignorance du traitement reçu, au niveau du malade, ou même du malade et du médecin : l'essai en "*double insu*" ou "*double aveugle*" est celui où les traitements à comparer sont présentés sous une forme indiscernable, leur identité n'étant connue ni du malade ni du médecin. Ces deux traitements peuvent être le traitement à évaluer et un placebo qui l'imite. De telles précautions ne sont pas toujours possibles ni même nécessaires, mais si on n'y recourt pas, il doit en être tenu compte dans l'interprétation critique des résultats.
La nécessité d'un groupe témoin, d'un test statistique, d'une randomisation, et parfois d'une conduite "à l'aveugle" sont les principes essentiels de l'essai de phase 3, connus et admis par un nombre sans cesse croissant de médecins et de biologistes. Mais tout essai soulève, en outre, à chaque instant, dans la formulation du problème, l'établissement du protocole, la conduite des opérations ou l'analyse des résultats, des difficultés qu'a peu à peu révélées l'expérience de ces quelques décennies, et que des réflexions méthodologiques ont permis de résoudre. Quelques unes de ces difficultés, choisies à titre d'exemples, sont exposées dans l'annexe 1. Ce sont de véritables "pièges", qui peuvent être évités, mais seulement par quelqu'un ayant acquis la compétence voulue dans cette discipline. Si on ne les évite pas, on risque d'aboutir à deux éventualités graves : ou bien les conclusions de l'essai sont inutilisables ou bien, plus grave encore, elle sont erronées.

L'évaluation d'interventions à visée *préventive* ou à visée *diagnostique* doit, en toute logique, se faire selon les mêmes principes, et c'est ce qui est parfois réalisé. Cependant, dans le cas de la prévention, la méthodologie de l'essai thérapeutique contrôlé peut devenir très difficile à appliquer, notamment la constitution de groupes comparables, car il est parfois impossible d'isoler les individus : c'est le cas, par exemple, si l'intervention est l'incorporation d'un additif dans un produit alimentaire, ou une propagande pour modifier des comportements. Une solution consiste alors à prendre comme unités de base, non des individus, mais des collectivités. Ainsi, dans un essai de prévention multifactorielle des maladies cardio-vasculaires en France, portant sur les employés d'une grande administration, il n'a pas paru possible de prescrire des régimes différents aux employés d'un même "service" ; on a donc constitué par randomisation deux groupes de services, auxquels ont été prescrits l'un ou l'autre des deux régimes à comparer.

La machinerie complexe de ces essais peut paraître irréaliste ; on peut douter de son utilité.

Irréaliste ? Dans le seul domaine du cancer, on a dénombré, sur le plan international, pour la période 1970-1980, près de 1 000 essais randomisés.

Inutile ? Un seul exemple sera cité : en 1957, le vaccin Salk contre la poliomyélite avait subi avec succès les épreuves de laboratoire et prouvé son innocuité et son efficacité

chez l'animal, il restait à éprouver son pouvoir de protection chez l'homme. Un essai fut entrepris aux USA sur près de 400 000 enfants dont la moitié, déterminés par randomisation, reçurent un placebo. La preuve de l'efficacité du vaccin fut ainsi obtenue en 15 mois, permettant sa diffusion très rapide. Ces résultats sont particulièrement frappants quand on se souvient des innombrables controverses dont a fait l'objet le vaccin BCG qui n'avait été soumis au départ à aucun essai de ce genre.

Manifestement indispensable, largement pratiquée, l'appréciation scientifique des effets d'un traitement peut cependant paraître choquante, surtout dans sa phase 3. La randomisation, la conduite "à l'aveugle", pour ne citer que les aspects les plus frappants, posent problème : du traitement conçu pour soigner le malade, n'est-on pas passé au malade, moyen d'évaluer un traitement ? Si les deux démarches sont menées de front, l'intérêt du malade est-il bien sauvegardé ? Il convient de situer ces essais dans le contexte, national et international, sur les plans éthique, réglementaire et juridique.

Sur le plan éthique, des principes essentiels ont été proclamés notamment par trois textes de portée internationale : le code de Nuremberg (1947), la déclaration d'Helsinki (1964) révisée à Tokyo (1975) de l'Association médicale mondiale et les directives internationales proposées à Manille (1981) par l'Organisation mondiale de la santé et le Conseil des organisations internationales des sciences médicales.

Le code de Nuremberg comporte 10 articles, visant à préciser dans quelles conditions l'expérimentation humaine peut être admise. Compte tenu du lieu et de la date de sa promulgation, on comprend que ce code ait, pour premier article, la nécessité du consentement volontaire.

La déclaration d'Helsinki-Tokyo, plus détaillée, introduit, en particulier, le devoir de soumettre le protocole à un comité indépendant désigné spécialement à cet effet. Le consentement du sujet doit être libre et éclairé, donné de préférence par écrit. S'il s'agit de sujets malades auxquels le médecin juge essentiel de ne pas demander un consentement éclairé, il devra en préciser les raisons dans le protocole soumis au comité indépendant. La déclaration prévoit nettement la possibilité, sous certaines conditions, d'expérimentation "purement scientifique" ne présentant pas d'intérêt thérapeutique pour le sujet, celui-ci étant un volontaire sain ou un malade atteint d'une affection étrangère à l'étude.

La déclaration de Manille vise à préciser les modalités d'application des déclarations d'Helsinki-Tokyo, plus particulièrement dans les pays en voie de développement. Il est souligné que le consentement éclairé constitue une sauvegarde insuffisante, qui doit être complétée par l'examen éthique du comité indépendant . De plus, il est admis que le consentement éclairé est impossible à recueillir dans de nombreux cas, non seulement celui des incapables comme des enfants ou des malades mentaux, mais aussi celui des personnes ignorantes des concepts médicaux modernes ; l'examen du comité indépendant est alors impératif.

Les comités indépendants, dits comités d'appréciation éthique, ne doivent pas limiter leur rôle à l'aspect éthique ; il est en effet précisé qu'on ne peut établir une ligne de démarcation entre l'appréciation éthique et l'appréciation scientifique, une expérimentation sur l'homme sans valeur scientifique étant ipso facto contraire à l'éthique. Les Comités d'éthique doivent donc considérer aussi les aspects scientifiques.

Ces déclarations sont destinées à "éclairer la conscience des médecins du monde entier". Leur texte intégral figure en annexe 4.

Sur le plan réglementaire, "en France", la vente d'une spécialité pharmaceutique n'était soumise à aucune formalité légale avant 1941. A cette date fut instaurée l'obligation du "visa" ministériel. Celui-ci a été remplacé par une autre réglementation dite

d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Celle-ci résulte de l'ordonnance du 23 septembre 1967 du code de santé publique, complétée par des décrets d'application en 1972 et 1975. Ces derniers précisent que l'évaluation du médicament nécessite la comparaison avec un groupe témoin, selon un protocole rigoureux faisant appel à la méthode statistique, l'essai étant conduit si possible en "double insu". Ces essais doivent être notifiés à la Direction de la pharmacie et du médicament. Ainsi l'essai de phase 3 est-il, non seulement autorisé, mais obligatoire pour obtenir l'AMM. Les traitements autres que médicamenteux ne font l'objet d'aucune réglementation.

Sur le plan juridique, l'essai d'une thérapeutique chez un malade comporte deux aspects. En premier lieu, la relation médecin-malade, telle qu'elle existe dans la pratique courante, en dehors de tout essai, est considérée comme un contrat, de sorte qu'elle serait soumise aux obligations générales d'un contrat, définies par le Code Civil et la jurisprudence, parmi lesquelles figure le consentement libre et éclairé. En second lieu, s'agissant d'un essai, une clause supplémentaire est imposée par le Pacte international de New-York sur les droits civiques, auquel la France a adhéré en 1976, et dont l'article 7 précise qu'il est interdit de soumettre une personne à une expérience médicale ou scientifique sans son libre consentement. C'est donc, non seulement à son traitement que le malade doit consentir, mais au fait qu'il participe à un essai. La définition du consentement, et surtout du consentement éclairé, prête à discussion. Un arrêt de la cour de cassation (1961) dit que l'information du malade doit être simple, approximative, intelligible et loyale, qualificatifs dont la clarté n'exclut pas l'imprécision.

Dans le cas des *volontaires sains,* l'expérimentation, autorisée dans de nombreux pays, n'est, en France, ni explicitement autorisée ni explicitement interdite. Cependant, la plupart des juristes estiment que le contrat qui se forme entre l'expérimentateur et le sujet est illicite, du fait de l'existence de risques sans bénéfices.

On pourrait, certes, défendre le contraire en faisant référence au Pacte de New-York : s'il est interdit de soumettre un sujet à une expérience médicale sans son consentement, alors, avec son consentement, l'expérience est licite, et l'article parle bien d'un sujet, non d'un malade ; il peut donc s'appliquer aux volontaires sains. Mais la loi internationale n'a pas de valeur supérieure à la loi nationale lorsque celle-ci protège davantage le sujet, ce qui est précisément le cas du régime général des contrats, en France, dans son interprétation exposée ci-dessus...Il semble donc que ce type d'expérimentation soit, en France, illicite.

Indépendamment des textes précédents, qui sont les principaux, d'autres existent, sur les plans éthique, réglementaire, juridique, au niveau international ou national ; ainsi, le Conseil de l'ordre des médecins a pris position par un commentaire du code de déontologie médicale. L'ensemble de ces textes est incomplet, pas toujours cohérent, il demande à être adapté à chaque pays, la situation étant largement différente en fonction des cultures. En France, à l'heure actuelle, le public tend à penser qu'il est suffisamment protégé ; il en est de même, d'ailleurs, de ceux qui entreprennent des essais, chercheurs, cliniciens, responsables de l'industrie pharmaceutique.

Pour remédier à cette situation, dans le cas des essais de médicaments, des mesures législatives sont en préparation. Le Comité, dans son ensemble, estime que les essais devraient, dès que possible, être obligatoirement soumis à des Comités d'éthique officiellement créés ; ces Comités associeraient des personnalités d'origines variées, tout particulièrement des personnes œuvrant dans le domaine des essais thérapeutiques et des juristes, leur rôle serait non seulement de veiller à l'aspect éthique des essais, mais de confronter des opinions devant les problèmes posés, ce qui permettrait de dégager progressivement des règles générales. Certaines des dispositions législatives actuellement à l'étude pourraient alors être élaborées ultérieurement en fonction de l'expérience acquise. Par ailleurs, il conviendrait d'énoncer un certain nombre de principes, inspirés notamment des déclarations internationales, et adaptés à notre pays.

Ces principes seraient portés à la connaissance des Comités d'éthique, des juges, ainsi que du public ; une large information est en effet indispensable à une évolution rationnelle des opinions et des comportements.

C'est dans cet esprit que le Comité propose, d'une part un certain nombre de principes, d'autre part un mode de fonctionnement des Comités d'éthique.

Ce texte porte, non seulement sur les essais de médicaments, mais sur l'expérimentation chez l'homme de toute intervention, chirurgicale, radiologique ou autre, à des fins curative, préventive ou diagnostique.

Principes

Les principes qui suivent concernent l'aspect éthique de l'expérimentation sur l'homme, lorsqu'elle est destinée à évaluer des interventions de type médical, chirurgical, radiologique ou autre, à visée curative, préventive ou diagnostique.

Toute intervention portant sur un homme, qu'elle soit nouvelle ou éprouvée, constitue, en raison de la singularité de chaque être, une sorte d'expérience, mais, ne sera considérée comme expérimentation dans ces principes, qu'une étude englobant d'autres sujets selon un protocole préétabli, et destinée à apporter un résultat d'ordre général.

Il faut distinguer d'emblée deux catégories d'expérimentations. La première concerne des patients inclus dans un essai dans le cadre de leur traitement, la seconde concerne des sujets sains, nécessairement volontaires, inclus par exemple dans l'essai de tolérance (phase 1) d'un médicament. Ces deux catégories sont communément appelées expérimentations “sur malade” et “sur volontaire sain”. Cependant, des patients inclus dans un essai dans le cadre de leur traitement peuvent être des sujets bien portants, s'il s'agit d'essais de prévention. Il vaut donc mieux parler d'essais “sur malades ou sur sujets à risque”. Une distinction importante entre les deux situations est que, dans la première, le sujet peut escompter un bénéfice d'ordre curatif, préventif ou diagnostique, ce qui n'est pas vrai dans la seconde. L'expérimentation sur “volontaires sains” peut être qualifiée *d'essai sans bénéfice individuel.* Dans l'autre situation, le bénéfice individuel peut être escompté, mais il n'est pas certain : lorsqu'on compare un nouveau traitement à un traitement classique, c'est celui-ci que le patient recevrait s'il n'était pas inclus dans l'essai. Y être inclus ne lui apporte de bénéfice que s'il est placé dans le groupe recevant le nouveau traitement, et que celui-ci se trouve être le meilleur. Il s'agit donc *d'essais à bénéfice individuel potentiel.*

Ces deux situations seront considérées séparément.

A) Essais sur malades ou sur sujets à risque dans le cadre de leur traitement (essais avec bénéfice individuel potentiel)

Les sujets concernés, malades ou sujets à risque dans le cas de la prévention seront dénommés patients. Les interventions à évaluer, y compris celles d'ordre diagnostique, seront appelées, par commodité, “traitements”.

L'évaluation de traitements sur des patients, à l'occasion des soins qui leur sont donnés, existe depuis qu'il y a des médecins qui soignent et qui observent. Mais une évaluation rigoureuse ne peut être la simple addition d'observations, elle doit être conduite selon une méthodologie appropriée, de type expérimental, dont les grandes lignes ont été exposées dans le préambule.

Du fait qu'on dispose maintenant d'une méthodologie rigoureuse, l'employer, et le

plus souvent possible, constitue un devoir. Il n'est pas conforme à l'éthique d'administrer un traitement dont on ne sait, alors qu'on pourrait le savoir, s'il est le meilleur voire même s'il est efficace. Ce "devoir d'essai" existe, non seulement pour les traitements médicamenteux, mais pour les traitements chirurgicaux, radiologiques ou autres. L'évaluation d'un nouveau traitement doit être faite dès que possible, car si on tarde trop, il risque de se répandre et de sembler "le meilleur" sans aucune preuve, et cette preuve ne sera plus possible à administrer car il paraîtra contraire à l'éthique de constituer un groupe témoin qui en sera privé.

Le médecin se trouve ainsi confronté, sur le plan de l'éthique, à deux impératifs :
le souci de l'intérêt de son patient lui enjoint de lui administrer le traitement considéré comme le meilleur dans l'état actuel des connaissances ; le souci du bien collectif, de la santé publique, lui dicte de faire en sorte que le traitement de son patient puisse contribuer au progrès de la thérapeutique.

Ces deux impératifs sont étroitement liés : le médecin traite au mieux son patient d'aujourd'hui parce qu'il profite des résultats acquis sur des groupes de patients d'hier, il fera mieux pour son patient de demain s'il inclut dans un essai son patient d'aujourd'hui.

Cependant les deux démarches ne vont pas automatiquement de pair : faire le mieux pour chacun n'entraîne pas nécessairement qu'on fasse le mieux pour le plus grand nombre, et réciproquement. Il importe donc d'examiner les concordances et les discordances entre les deux impératifs.

Lorsqu'un nouveau traitement est proposé pour un essai comparatif, c'est qu'il est supposé supérieur aux traitements classiques ; ceci à la suite de considérations théoriques, d'expérimentations de laboratoire et de premières expériences humaines de phase 1 et 2 ; mais la preuve n'est pas faite puisqu'il n'y a pas eu d'essai comparatif, et peut être le nouveau traitement est-il moins bon ; par ailleurs il comporte nécessairement une part d'inconnu. Ces inconvénients peuvent compenser l'avantage escompté. Sur le plan pratique, l'essai comporte le plus souvent quelques contraintes supplémentaires, mais, en contrepartie, le patient sera plus fréquemment donc mieux surveillé et, ici encore, ceci peut compenser cela. Au total, on peut estimer, en toute conscience, la balance égale entre les deux traitements ; et que le nouveau comme l'ancien est le meilleur dans l'état actuel des connaissances. C'est la "situation d'équivalence". Placer un patient dans un groupe ou dans l'autre ne pose ici aucun problème sur le plan de son intérêt personnel, de quelque façon qu'aient été constitués les deux groupes (hôpital X contre l'hôpital Y, époque X contre époque Y, randomisation...). La solution optimale est alors celle qui rend l'essai valable, en constituant deux groupes aussi comparables que possible par les méthodes rigoureuses exposées dans le préambule, notamment la randomisation. Ainsi seront satisfaits simultanément les impératifs de l'intérêt individuel et du bien collectif. La situation d'équivalence devrait être la règle si on entreprend l'essai suffisamment tôt à l'apparition d'un nouveau traitement ; la notion de temps étant importante, car attendre risque d'entraîner des "impressions" qui, quoique non fondées, compliquent la situation.

Cependant, dans certains cas, les deux impératifs peuvent diverger. Soit, par exemple, à tester l'efficacité d'une nouvelle molécule, un essai correct nécessiterait la comparaison avec un groupe non traité, voire traité par placebo. Mais s'il existe, pour la maladie étudiée, des traitements reconnus actifs, à la suite d'un essai méthodologiquement bien conduit, l'inclusion du patient dans un tel essai est manifestement contraire à l'impératif de l'intérêt individuel.

Ces réflexions, montrent que la décision d'entreprendre un essai comparatif soulève deux questions. Si on peut admettre pour cet essai la "situation d'équivalence", il est acceptable. Mais est-on réellement dans la situation d'équivalence ? C'est la première question. Si on n'est pas dans la "situation d'équivalence", si l'intérêt de l'individu et

celui du bien collectif divergent, il est clair que la priorité doit être accordée à l'intérêt individuel, mais le souci du bien collectif, l'intérêt du malade de demain, ne peuvent être complètement ignorés. L'essai peut-il être entrepris, sous certaines conditions à préciser ? C'est la deuxième question.

Les considérations qui précèdent montrent quels problèmes soulève l'inclusion d'un patient dans un essai à l'occasion de son traitement. Le seul souci de concilier l'intérêt de l'individu et celui de l'ensemble des individus impose certaines conditions ; d'autres s'ajoutent en tout état de cause avant qu'il soit envisageable d'expérimenter sur l'homme. Au total, pour ne retenir que l'essentiel, cinq obligations fondamentales seront retenues : des études préalables suffisantes, un projet scientifiquement valable, un bilan risques-bénéfices acceptable, un consentement libre et éclairé du patient, l'examen de l'essai par un Comité indépendant.

1) L'OBLIGATION DE “PRÉ-REQUIS”. On ne peut expérimenter sur l'homme sans avoir réuni toutes les garanties qu'est susceptible d'apporter l'expérimentation pharmacologique et toxicologique en laboratoire, *in vitro* et sur plusieurs espèces animales avec des effectifs suffisants.

2) LA VALEUR SCIENTIFIQUE DU PROJET. On ne saurait insister sur le fait qu'un essai entrepris sur des bases scientifiques insuffisantes dans l'état des connaissances du moment est contraire à l'éthique : d'abord il impose à des patients des contraintes inutiles, ensuite et surtout il peut conduire à des conclusions erronées, qui lèseront les patients futurs. L'essai doit donc être minutieusement préparé, conduit et analysé, ce qui, compte tenu des multiples erreurs possibles évoquées dans le préambule, exige une équipe de qualité comprenant, outre les cliniciens, au moins une personne spécialisée dans les essais contrôlés.

3) UN BILAN RISQUES-BÉNÉFICES ACCEPTABLE. On ne peut entreprendre l'expérience que si le bilan risques-bénéfices est acceptable : bilan entre les risques encourus par le patient d'une part, et d'autre part les avantages du patient et de la collectivité. Ce bilan doit être établi en fonction de multiples paramètres : fréquence et gravité de la maladie, efficacité et risques des traitements, et bien d'autres. Sans doute certains de ces paramètres ne sont-ils pas connus avec précision, du fait même que l'essai n'a pas été fait. Mais ils doivent et peuvent être estimés approximativement.

Il est essentiel en particulier, dans un essai comparatif, de voir s'il se présente en “situation d'équivalence” entre les deux traitements ;et, si ce n'est pas le cas, de voir si des conditions exceptionnelles permettent quand même de l'entreprendre. Ainsi, dans l'exemple cité ci-dessus, de l'évaluation d'efficacité d'une nouvelle molécule par comparaison avec un groupe non traité, ou traité par placebo, la situation d'équivalence n'est pas vérifiée s'il existe pour la maladie concernée un traitement reconnu actif. L'essai est donc, en règle générale, contraire à l'éthique. Cependant s'il s'agit d'un trouble mineur et temporaire et que la découverte d'un traitement nouveau présente un intérêt majeur, l'essai peut, exceptionnellement, être envisagé.

4) UN CONSENTEMENT LIBRE ET ÉCLAIRÉ. Les déclarations internationales et les prises de position nationales - aussi bien d'ailleurs que la loi, nationale ou internationale (adhésion de la France au Pacte de New-York) - stipulent sans ambiguïté la nécessité d'un consentement libre et éclairé du patient. Ce point n'est cependant clair, ni dans sa définition ni dans sa solution. (Sans parler même du cas des sujets juridiquement incapables, qui sera envisagé plus loin). Il faut d'abord établir une distinction très nette, qui le plus souvent n'est pas faite, entre le consentement au traitement et le consentement à l'essai.

a) *Le consentement au traitement* dépasse le cadre des essais, il concerne tout acte curatif, préventif (ou diagnostique) de la pratique courante. L'exigence du consentement de manière systématique et après une information complète, comme c'est le cas

aux USA, pose problème, ne serait-ce que par l'anxiété de malades à qui sont révélés le diagnostic d'une maladie parfois fatale et la liste innombrable d'inconvénients possibles du traitement qui ne se réaliseront peut-être pas. Le consentement n'est explicitement demandé en France, dans la pratique courante, que dans les cas présentant un risque particulier. Sans doute, n'est-il pas demandé aussi souvent qu'il serait souhaitable, mais le principe est raisonnable. Encore n'est-il pas si simple à appliquer. La *liberté* du consentement, qui va de soi, est généralement limitée par l'autorité du médecin. Le consentement *éclairé* pose problème. D'abord, le médecin lui- même éprouve souvent des incertitudes, mais surtout, il est admis dans notre culture qu'on peut cacher à un malade, soit son diagnostic, soit les risques d'éventualités graves mais improbables. La limite entre ce qui doit lui être dit et ce qui peut lui être dit est essentiellement définie par deux principes : une information limitée n'est acceptable que si elle est commandée par l'intérêt du patient, et si le médecin ne trahit pas sa confiance.

Inclure un patient dans un essai ne créerait pas de situation différente de la pratique courante, s'il s'agissait seulement de prendre en compte son cas dans une série d'observations. Mais l'affecter à un groupe déterminé, en fonction d'un protocole préétabli, éventuellement par randomisation, ajoute une autre intention. Peut-on la cacher au patient sans faillir aux deux principes précédents ? Peut-être , à la rigueur dans la "situation d'équivalence". Encore est-ce contestable. Mais, de plus, la frontière de la "situation d'équivalence" n'est pas toujours claire. Un consentement supplémentaire est donc nécessaire : le consentement à l'essai.

b) *Le consentement à l'essai,* libre et éclairé, peut revêtir de nombreux aspects. Concernant l'information d'abord. En principe, *l'information* doit être complète : le patient est prévenu qu'il est inclus dans une étude, on lui en expose les buts, la méthodologie, y compris en phase 3 la constitution de deux groupes par randomisation, éventuellement le double insu, on décrit le protocole et ses contraintes, etc. Cette solution est la plus conforme aux déclarations internationales (et à la loi), elle est la meilleure. Il reste qu'une souplesse dans l'application est nécessaire en raison de la diversité des situations.

Diversité des pathologies d'abord. Pour une maladie comme le diabète, les malades sont habitués à assumer leur maladie, à tout connaître des risques et du traitement, et une information complète sur la participation à un essai est possible, elle doit donc être donnée. De même, dans un essai récent de vaccination contre l'hépatite virale, les sujets ont pu recevoir une information complète comprenant la mention d'un groupe placebo. Par contre, dans le cas du cancer, indiquer au malade qu'il participe à une expérience risquerait dans certains cas d'augmenter son angoisse et de lui être défavorable, et l'information devra être modulée en conséquence.

Diversité des cultures ensuite : si en France on est plus réticent qu'aux USA pour l'information sur le diagnostic et le traitement, la situation doit être la même pour l'information sur la participation à un essai. En outre, certains patients sont, par leur niveau d'éducation, moins aptes que d'autres à comprendre le principe de l'essai. On peut, soit les exclure de l'essai si la règle de l'information complète est adoptée et s'ils sont peu nombreux, soit admettre une conduite différente selon les patients.

En définitive, une solution uniforme ne paraît pas acceptable, dans l'état actuel des habitudes du corps médical et des malades. On peut seulement poser en principe que l'information complète doit être la règle, l'information partielle une exception qui doit être justifiée, le degré d'information étant de toute manière obligatoirement précisé dans un document annexé au protocole qui est soumis au Comité d'éthique ; et que ces exceptions devraient devenir de plus en plus rares à mesure que les mœurs auront été progressivement modifiées par la pratique du consentement éclairé.

Le consentement doit ensuite être *libre.* Ceci suppose que le patient ait l'entière faculté d'accepter ou non d'entrer dans un essai, et d'en sortir à un moment quelconque

sans qu'il soit nécessaire de le justifier. Cette règle doit être absolue.

Le consentement peut être demandé et recueilli par le médecin participant à l'essai ; l'intérêt est qu'il connait la question mieux que quiconque, mais l'inconvénient est qu'il peut être partial. On pourrait envisager la présence d'une autre personne, médecin traitant, infirmière, ou un "témoin" extérieur. L'information peut être donnée oralement, mais il est préférable qu'elle le soit par écrit, sous forme d'un document bref, compréhensible, disant l'essentiel, que le patient pourrait emporter chez lui, examiner à tête reposée et éventuellement montrer à sa famille ou à d'autres. Le consentement peut être donné sous forme orale ou écrite. La seconde solution protège le médecin plus que le malade. Ici encore, il ne paraît pas possible d'édicter une règle générale.

c) *Cas des sujets juridiquement incapables.* Dans les essais portant sur des incapables, on devra obtenir le consentement, soit des titulaires de l'autorité parentale pour les mineurs non émancipés, soit des organes tutélaires pour les mineurs sous tutelle et pour les majeurs protégés, en introduisant toutes les nuances rendues nécessaires par la diversité des catégories. Ce point est développé en annexe 4.

d) *Cas d'une intervention de type collectif* (exemple : expérimentations d'insecticide, fluor dans le sel...). Le consentement devrait être recueilli auprès d'une instance représentative de la collectivité concernée.

5) L'AVIS D'UN COMITÉ D'ÉTHIQUE. L'essai - qu'il s'agisse d'une phase 1, 2, 3 ou 4 - doit être soumis à un Comité d'éthique. Le rôle de celui-ci est essentiellement de vérifier que les quatre obligations ci-dessus détaillées ont été convenablement remplies, c'est à dire que :

a. on dispose de pré-requis suffisants,
b. le projet est scientifiquement correct. Cet examen nécessite la présence, dans le Comité, de personnes compétentes en matière d'essais. Un passage préalable des essais devant un Comité scientifique peut alléger, mais non supprimer, le rôle du Comité d'éthique à cet égard. Le Comité doit également s'assurer que l'équipe responsable a la qualité voulue pour mener l'essai à bien.
c. le bilan risques-bénéfices est acceptable
d. la procédure utilisée pour obtenir le consentement libre et éclairé est satisfaisante compte tenu des conditions particulières à l'essai.

La vérification de ces quatre conditions est effectuée dans cet ordre, une condition non remplie dispense d'examiner les suivantes.

L'appréciation est donnée sous forme d'un avis, non d'une autorisation : avis favorable, favorable avec réserves, défavorable. Cet avis ne dégage pas l'expérimentateur de sa responsabilité.

Enfin, un des rôles, et non le moindre, de ces Comités, évoqué dans le préambule, est de confronter sur des cas concrets les opinions de personnes venues d'horizons différents, notamment médecins, chercheurs, juristes de manière à améliorer progressivement une doctrine commune sur le plan de l'éthique. Il est souhaitable, à cet égard, que les responsables d'un essai soient conviés lors des séances du Comité où leur projet est discuté. Il est également souhaitable que les Comités effectuent un large travail d'information auprès des instances concernées.

Recueillir l'avis d'un Comité d'éthique pourrait être une démarche facultative, beaucoup d'expérimentateurs y recourraient sans doute pour se couvrir ; mais les essais les plus contestables risqueraient d'échapper. Il faut donc que cette démarche soit obligatoire.
Des propositions sont présentées, en annexe 3 pour la création et le fonctionnement de Comités adaptés aux tâches décrites ci-dessus.

B) - Essais sur volontaires sains (essais sans bénéfice individuel)

Ces essais portent sur des sujets sains, en dehors de tout traitement qui leur soit destiné, dans le but d'apporter des éléments de connaissance sur un traitement, essentiellement médicamenteux. De tels éléments sont recherchés dans les phases 1 et 2. Ce sont des paramètres liés à la cinétique de la substance et à son métabolisme, la relation entre la dose et les effets, tout particulièrement les effets nocifs.

Ces connaissances sont indispensables. On ne peut se contenter d'apprécier l'efficacité d'un traitement, par une phase 3, sans comprendre son mode d'action, on ne peut d'ailleurs aborder la phase 3 sans avoir d'abord choisi, par des tâtonnements, les modalités d'administration qui y seront utilisées. Mais, c'est surtout le souci de tolérance qui est primordial. Tout doit être fait pour apporter les éléments de sécurité voulus avant qu'une substance nouvelle devienne un médicament. On dispose d'ailleurs, à l'heure actuelle, pour la plupart des maladies, de traitements d'efficacité équivalente, et de nouveaux traitements risquent de n'apporter qu'un gain minime, le problème principal devient alors celui de la tolérance. Dans un autre ordre d'idées, de nombreuses "médecines douces" se répandent, dont certaines ont un effet qui ne semble pas dépasser l'effet placebo, encore faut-il être sûr qu'elles ne présentent pas d'inconvénient. En bref, à l'heure actuelle, *l'exigence de tolérance égale, et surpasse même souvent, celle de l'efficacité.*

Ces études de phase 1 et 2 se font par administration de doses progressivement croissantes, doses uniques d'abord puis, si les résultats le permettent, doses répétées ; ceci jusqu'à l'apparition de signes d'intolérance. Il n'est, dans de nombreux cas, pas concevable de les effectuer sur un malade, pour plusieurs raisons. En premier lieu, on ne peut pas envisager d'administrer à un malade, en sus de son traitement , une substance nouvelle mal connue, à des doses d'abord inefficaces et croissant jusqu'à provoquer des signes d'intolérance, ni de le soumettre à des examens multiples et répétés ne lui apportant aucun bénéfice. Par ailleurs, les résultats de telles explorations risquent d'être ininterprétables, en raison de l'hétérogénéité qui caractérise un groupe de malades, et des interférences avec les autres soins qu'il reçoit.

De telles expériences ne peuvent donc, le plus souvent, être menées que sur des sujets sains. Mais elles les exposent alors à des risques et contraintes, sans qu'ils puissent espérer en contrepartie un bénéfice personnel. C'est pourquoi, en France, l'expérimentation sur volontaires sains est actuellement considérée comme illicite, alors qu'elle est sous certaines conditions admise et largement pratiquée dans d'autres pays.

Il apparaît indispensable que cette attitude soit révisée et que de tels essais soient considérés comme licites ; ceci sous réserve que soient respectés de la manière la plus stricte un certain nombre de principes. Cinq obligations seront retenues, les mêmes que pour l'essai avec bénéfice individuel potentiel, mais avec pour certains des modalités d'application différentes.

1) L'OBLIGATION DE "PRÉ-REQUIS". Elle va de soi ici encore.

2) LA VALEUR SCIENTIFIQUE DU PROJET. Elle porte ici, moins sur des aspects statistiques que sur les aspects pharmacologiques. Elle exige une équipe de qualité, spécialisée notamment en pharmacologie clinique.

3) UN BILAN RISQUES-BÉNÉFICES ACCEPTABLE. L'avantage pour la collectivité est évident, mais le sujet subit des risques et contraintes sans pouvoir espérer de bénéfice personnel : situation tout à fait différente de celle des patients inclus dans un essai à l'occasion de leur traitement. Pour l'essai sur volontaire sain, le risque doit être minime. Ceci exige, en particulier, une infrastructure suffisante pour garantir la sécurité du sujet.

4) UN CONSENTEMENT LIBRE ET ÉCLAIRÉ. Il doit être obtenu dans des conditions extrêmement strictes.

Il doit être *totalement éclairé,* l'information concernant non seulement le traitement, mais la participation à une expérience, étant complète et détaillée. Il doit être *totalement libre,* et de ce fait :

- Sont contraires à l'éthique, les expérimentations de ce type sur : les détenus, les incapables ; il est parfois admis, notamment dans les déclarations d'Helsinki-Tokyo, que des essais sans bénéfice personnel puissent être étendus à des volontaires malades d'une affection étrangère à l'étude, assimilés de ce fait à des sujets sains. Sans doute la frontière entre maladie et santé n'est-elle pas absolue, et des sujets atteints de troubles mineurs peuvent être considérés comme sains. Mais le problème en cause est ici qu'on puisse inclure dans un essai des sujets consultant ou soignés pour une maladie - simplement parce que le médecin les a “sous la main”... et sous sa dépendance. Cette possibilité doit être exclue.

Si les expériences portent sur des personnes ayant un lien de dépendance avec le promoteur ou le responsable scientifique de l'essai, ou sur des étudiants en médecine, ce point devra être spécifié dans le protocole soumis au Comité d'éthique.

Le consentement à des essais de ce type est un véritable “contrat d'essai”. Il doit faire l'objet d'une convention écrite, signée par les deux parties, donnant non seulement toute l'information voulue, mais le détail des engagements mutuels, ainsi que les modalités et éventuellement le montant de la somme à verser au volontaire. Celle-ci doit être une indemnisation tenant compte des diverses contraintes subies et non une rémunération, son montant ne doit pas être tel qu'il soit la motivation du volontaire, les essais de ce type n'ayant de justification éthique que si le volontaire désire contribuer par son pacte au progrès de la médecine. Des précautions devront être prises pour éviter qu'un même sujet participe frequemment à des essais. Les volontaires devraient être informés des résultats de l'essai auquel ils ont participé. En prévision d'éventuels préjudices imputables à l'essai, une assurance devra obligatoirement être souscrite par le promoteur.

5) L'AVIS D'UN COMITÉ D'ÉTHIQUE.

Les essais sur volontaires sains ne doivent pas pouvoir être entrepris sans un avis favorable du Comité d'éthique. Celui-ci devra donc vérifier que les quatre conditions précédentes ont été respectées de la manière la plus stricte, la vérification ayant lieu dans l'ordre ci-dessus, une condition non remplie dispensant d'examiner la suivante. Par ailleurs, la confrontation des points de vue de personnes venues d'horizons différents est ici particulièrement nécessaire, en raison du caractère nouveau et singulièrement délicat de l'expérimentation sur volontaires sains.

C) Rôle des essais dans le progrès thérapeutique Bilan et perspectives

1) Il serait très utile pour certaines maladies que soit mise en place une structure permettant d'évaluer le rôle des essais sur le progrès de la thérapeutique. Une telle structure existe, dans le cas du cancer, à l'échelon international. Depuis 1967 le bureau des essais thérapeutiques de l'Union internationale contre le cancer, localisé en France, enregistre dès leur début la quasi totalité des essais conduits dans le monde. On peut donc juger combien sont suivis de modifications dans la thérapeutique, et au bout de combien de temps. De tels enregistrements devraient être étendus à d'autres pathologies.

Ces enregistrements ont en outre un autre intérêt : ils permettent de connaître les essais à résultat négatif, qui bien souvent ne sont pas publiés, et qui sont indispensables à tout bilan. De plus, une méthode qui se répand de plus en plus consiste à additionner les résultats d'essais répartis dans le monde, méthode fructueuse mais qui n'est, bien entendu, valable qu'à condition d'englober les résultats négatifs.

2) En tout état de cause, le rôle des essais pourrait sûrement être plus important qu'il n'est à l'heure actuelle. Ce progrès nécessite formation et information : formation de personnes susceptibles de mener des essais corrects, diffusion large des résultats des essais, formation des médecins leur permettant d'opérer un tri critique des essais et d'adopter rapidement les traitements qui le méritent.

Annexe 1
Exemples de difficultés rencontrées dans les essais thérapeutiques

La méthodologie des essais thérapeutiques contrôlés est une discipline en soi, faisant l'objet de livres et d'enseignements détaillés. La présente annexe vise à montrer comment de multiples erreurs sont possibles, qui peuvent rendre les conclusions de l'essai, soit entièrement inutilisables, soit erronées ; erreurs qui peuvent porter sur des aspects très subtils du raisonnement, et que risque fort de commettre un non spécialiste. On citera, à titre d'exemples :

1) La formulation du problème. Des essais sont parfois conduits dans des conditions extrêmement minutieuses d'administration des traitements, ou de surveillance des malades, impossibles à reproduire en pratique courante, alors qu'il s'agit précisement d'évaluer l'effet de ces traitements en pratique courante. Dans ce cas, les conclusions sont totalement inutilisables. D'une manière générale, les conclusions d'un essai ne sont valables que pour les conditions dans lesquelles il a été mené, c'est dire combien il est nécessaire de déterminer avec minutie, et de préciser, dans le protocole, le mode d'administration des traitements, le type de malades retenu, la manière dont ils sont suivis, ce qui exige une formulation très claire du problème posé.

2) La clause d'ambivalence. Certains sujets peuvent présenter une contre-indication, décelable d'emblée, pour un des traitements. Si on les inclut dans l'essai, et qu'ils se trouvent ensuite affectés au groupe recevant ce traitement, on devra les exclure. Mais ces sujets sont peut-être différents des autres, alors leur exclusion modifiera le profil du groupe et détruira la comparabilité qu'on avait obtenue initialement. Pour éviter cette erreur, on ne doit inclure dans un essai que les sujets ne présentant de contre indication ni pour l'un ni pour l'autre des deux traitements. La population soumise à l'essai risque alors d'être un peu différente de la population générale des malades, mais c'est la population de ceux qui peuvent recevoir, soit l'un, soit l'autre, des deux traitements, c'est bien celle pour laquelle se pose le problème de la comparaison.

3) Le nombre de sujets nécessaire. Si les effectifs des groupes sont trop faibles, les résultats ne seront connus qu'avec une fourchette importante, on distinguera mal le meilleur des deux traitements. Un nombre minimum de sujets est nécessaire ; les statisticiens peuvent le calculer ; il doit être précisé et justifié dans tout protocole.

4) Les analyses en cours d'essai. Il est tentant, lorsque c'est possible, de faire le point des résultats à divers moments, éventuellement en continu, et d'arrêter l'essai dès qu'une différence significative apparaît. Une telle démarche, qui augmente les chances de voir apparaître une différence due au hasard, est erronée si elle ne s'accompagne pas d'une modification adéquate de l'analyse statistique.

5) L'analyse par sous-groupes. Au moment de l'analyse, on peut être tenté de comparer les résultats des deux groupes, non seulement globalement mais aussi séparément pour les hommes et les femmes, les diverses tranches d'âge, les diverses formes cliniques, etc. Multiplier ces comparaisons augmente les chances d'une différence due au hasard, conduisant à des conclusions erronées si on n'a pas utilisé une méthodologie adéquate.

6) La qualité des données. Qu'elle soit nécessaire va de soi. Mais mieux vaut le dire. On imagine, en effet, trop souvent que la sophistication de l'analyse statistique ou la puissance de l'outil informatique remédieront à l'insuffisance des données. C'est la première erreur à ne pas commettre. De données mauvaises ne sortira jamais rien de bon.

Annexe 2
Cas des incapables
(essais sur malades ou sujets à risque)

Il s'agit, d'une part, des mineurs, d'autre part, des majeurs protégés.

I. Les mineurs

A - LES MINEURS NON ÉMANCIPÉS

Ils sont sous l'autorité de leur père et mère pour la protection de leur sécurité, de leur santé et de leur moralité (art. 371/2 du Code civil). Par conséquent, le consentement à demander est celui des deux parents qui, pendant le mariage, “exercent en commun leur autorité” (art. 372 du Code civil). En cas de divorce, les modalités du consentement sont subordonnées aux décisions prises par le juge concernant l'autorité parentale.
En cas d'ouverture de tutelle, le consentement devrait revenir au Conseil de famille (art. 449 du Code civil).

B - LES MINEURS ÉMANCIPÉS

Ils sont assimilés aux majeurs (art. 481 du Code civil) sauf deux exceptions : pour se marier ou pour se donner en adoption. Le problème qui nous occupe n'entre donc pas dans les exceptions.

Sur ce chapitre des mineurs, il faut noter que l'intéressé lui-même, dès qu'il cesse d'être un enfant, peut donner un consentement valable tout autant qu'un majeur. Son information sur le traitement qu'on envisage de lui appliquer ne doit donc pas être négligée davantage que celle d'un majeur. Mais son consentement ne suffit pas, étant, par l'effet de l'âge, réputé insuffisamment libre et éclairé. Toutefois, son refus du traitement doit être considéré comme un obstacle infranchissable.

II. Les majeurs protégés

Le majeur protégé est "celui qu'une altération des facultés personnelles met dans l'impossibilité de pourvoir seul à ses intérêts" (art. 488 al. 2 du Code civil). Ceci montre que le problème qu'ils posent est très différent de celui des mineurs. En effet, il s'agit de sujets dont le consentement est dépourvu à des degrés divers des caractères libre et éclairé. Par conséquent, le poids de la décision en la matière repose en grande partie sur les organes tutélaires.

Trois régimes sont prévus par la Loi pour assurer la protection des majeurs protégés : la sauvegarde de justice, la curatelle et la tutelle.

Le consentement à l'essai devrait être recueilli auprès des autorités tutélaires selon les modalités à déterminer à partir des différentes catégories : juge des tutelles, tuteur, conseil de famille.

La réglementation à intervenir doit être, à cet égard, tout aussi nuancée que les textes existants. C'est ainsi qu'on ne saurait dans tous les cas exclure le consentement de l'intéressé. Qu'il suffise de noter que parmi les majeurs protégés figurent par exemple les prodigues (art. 488 du Code civil) et les majeurs en curatelle dont l'article 508 du Code civil énonce qu'ils ne sont pas hors d'état d'agir eux-mêmes. Dans ces cas la lucidité des sujets est suffisante pour qu'ils soient associés à la décision.

Annexe 3
Propositions pour la création et le fonctionnement de Comités d'éthique

Des dispositions officielles devraient créer des Comités d'éthique, et l'obligation pour le responsable d'un essai, le "promoteur" de recueillir l'avis d'un comité.

Cette obligation peut sans doute être décrétée facilement dans le cadre d'essais médicamenteux, éventuellement par un additif à la réglementation de l'AMM.
L'extension à des expérimentations non médicamenteuses est plus difficile, on voit mal comment la comparaison de deux techniques chirurgicales, par exemple, pourrait être justiciable d'une règlementation, du fait qu'il n'y a pas, comme pour le médicament, une autorisation nécessaire pour leur utilisation. Mais on peut supposer que l'institution d'une obligation dans le cas du médicament serait une forte incitation pour faire de même dans le cas d'essais non médicamenteux.

L'obligation doit valoir, non seulement pour les essais de phase 3, qui sont ceux le plus souvent présentés actuellement aux Comités d'éthique existant officieusement, mais aussi pour les essais de phase 1, 2 et 4.

L'avis devra être donné dans un temps bref, et on ne peut admettre qu'un essai soit fortement retardé par des formalités bureaucratiques. Un délai maximum doit être fixé (6 semaines ?). Une sanction doit être prévue en cas de non réponse dans ce délai, qui ne peut être considérée, ni comme un avis favorable, ni comme un avis défavorable. Cette sanction pourrait être le dessaisissement du Comité au profit du Comité national.

Les avis des Comités pourront faire l'objet d'un recours au Comité national. Il est très souhaitable que la détermination du Comité d'éthique appelé à juger un essai soit univoque, de manière à éviter tout choix, et toute demande effectuée simultanément à plusieurs Comités. La meilleure solution paraît être le quadrillage du pays en circonscriptions ayant chacune un Comité et un seul, le promoteur devant s'adresser au

Comité de sa circonscription. Les circonscriptions pourraient être, soit des régions administratives, soit un ensemble de régions si le travail est peu important, soit au contraire des subdivisions de régions. L'avantage de cette solution est de réaliser la détermination univoque. Même pour un essai multicentrique, il n'y aurait pas choix, il y a toujours un promoteur unique, le Comité serait celui de sa circonscription. Si la nature administrative des régions soulève des réticences, un autre découpage devrait être proposé. La mise en place des Comités devra être progressive et tenir compte des Comités existants. Une autre solution pourrait être la constitution d'une liste de Comités agréés, le promoteur pouvant choisir, étant entendu que ce choix devrait obéir à une motivation justifiable, d'odre géographique ou autre ; le Comité national pourrait être informé et intervenir en cas de difficulté. Mais cette solution, qui n'assure pas la détermination univoque, ne doit être envisagée qu'avec de fortes réserves.

En tout état de cause, il est indispensable qu'une coordination entre les divers Comités soit instituée à tous les niveaux. Elle pourrait être assurée par le Comité national.

La composition et la constitution des Comités devraient être définies par un texte officiel, fixant certaines règles mais laissant place à une grande souplesse dans l'application. Pour la composition, il faut prévoir au minimum des spécialistes des essais thérapeutiques et de la pharmacologie clinique, des juristes, deux si possible (un magistrat et un universitaire), des pharmaciens, des infirmières, des chercheurs, éventuellement des utilisateurs du système de santé, et bien sûr des médecins cliniciens en nombre suffisant, enfin une ou deux personnes extérieures à la région. La constitution des Comités pourrait être confiée à un petit nombre de personnalités telles que : le Doyen de la Faculté de médecine ou le Président de l'Université, un directeur général des hôpitaux, une autorité du Conseil de l'Ordre, la plus haute autorité judiciaire et quelques autres à définir. Ceux-ci proposeraient des membres, en respectant les règles de composition ci-dessus définies. Leur nomination devra être validée par une instance supérieure. Ces membres seraient choisis en fonction de leur compétence certes, mais aussi de leur disponibilité, qui devra être grande.

En effet, le rôle des Comités ne devrait pas se limiter aux essais d'évaluation, à visée curative, préventive ou diagnostique, bien que ce domaine soit sans doute appelé à représenter la plus grande part de leur activité ; il est raisonnable d'admettre que ce sont ces mêmes Comités qui auront à connaître de tous les problèmes moraux soulevés par la recherche dans les domaines de la biologie, de la médecine et de la santé. Sinon il y aurait pullulement de Comités.

Les propositions qui précèdent devraient alors être élargies pour tenir compte de ces aspects, en ce qui concerne, en particulier, la composition des Comités.

Il ne faut pas se dissimuler qu'un fonctionnement correct et rapide de tels Comités, avec des membres nombreux, souvent dispersés à travers une région, demandera un minimum de moyens.

Annexe 4
Principales déclarations à l'échelon international et national

I. Déclarations de Nuremberg, Helsinki-Tokyo, Manille

LE CODE DE NUREMBERG, 1947

1. Il est absolument essentiel d'obtenir le consentement volontaire du malade.

2. L'essai entrepris doit être susceptible de fournir des résultats importants pour le

bien de la société, qu'aucune autre méthode ne pourrait donner.

3. L'essai doit être entrepris à la lumière d'expérimentations animales et des connaissances les plus récentes de la maladie étudiée.

4. L'essai doit être conçu pour éviter toute contrainte physique ou morale.

5. Aucun essai ne devra être entrepris s'il comporte un risque de mort ou d'infirmité sauf, peut- être, si les médecins, eux-mêmes, participent à l'essai.

6. Le niveau de risque pris ne devra jamais excéder celui qui correspond à l'importance humanitaire du problème posé.

7. Tout devra être mis en œuvre pour éviter tout effet secondaire à long terme après la fin de l'essai.

8. L'essai devra être dirigé par des personnalités compétentes. Le plus haut niveau de soins et de compétence sera exigé pour toutes les phases de l'essai.

9. Pendant toute la durée de l'essai, le malade volontaire aura la liberté de décider d'arrêter l'essai si celui-ci procure une gêne mentale ou physique et si, de quelque autre façon, la continuation de l'essai lui paraît impossible.

10. L'expérimentateur doit se préparer à arrêter l'essai à tout moment s'il a raison de croire, en toute bonne foi et après avoir pris les avis plus compétents, que la continuation de l'essai risque d'entraîner la mort ou une infirmité du malade.

DÉCLARATION D'HELSINKI
RECOMMANDATIONS DESTINÉES À GUIDER LES MÉDECINS
DANS LES RECHERCHES BIOMÉDICALES PORTANT SUR L'ETRE HUMAIN

Adoptée par la dix-huitième Assemblée médicale mondiale, à Helsinki, Finlande, 1964, et révisée par la vingt-neuvième Assemblée médicale mondiale, Tokyo, Japon, 1975

Introduction

La mission du médecin est de veiller à la santé de l'homme. Il exerce cette mission dans la plénitude de son savoir et de sa consience.

Le Serment de Genève engage le médecin à "considérer la santé du patient comme son premier souci" et le Code international d'éthique médicale "interdit au médecin de donner un conseil ou de poser un acte médical prophylactique, diagnostique ou thérapeutique qui ne soit pas justifié par l'intérêt direct du patient et notamment d'affaiblir la résistance physique ou mentale d'un être humain, à moins de nécessité thérapeutique".

L'objet de la recherche biomédicale portant sur l'être humain doit être l'amélioration des méthodes diagnostiques, thérapeutiques et prophylactiques et la compréhension de l'étiologie et de la pathogenèse des maladies.

Dans la pratique médicale courante, toute méthode diagnostique, thérapeutique ou prophylactique comporte des risques ; ceci s'applique *a fortiori* à la recherche biomédicale.

Le progrès de la médecine est fondé sur la recherche qui, en définitive, doit s'appuyer sur l'expérimentation portant sur l'homme.

Il convient, dans le domaine de la recherche biomédicale, d'établir une distinction fondamentale entre, d'une part, une recherche à but essentiellement diagnostique ou thé-

rapeutique à l'égard du patient, d'autre part, une recherche dont l'objet essentiel est purement scientifique et sans finalité diagnostique ou thérapeutique directe à l'égard du patient.

Des précautions spéciales doivent être prises dans la conduite de recherches pouvant porter atteinte à l'environnement, et le bien-être des animaux employés au cours des recherches doit être protégé.

Comme il s'est avéré indispensable pour le progrès de la science et pour le bien de l'humanité souffrante d'appliquer les résultats des expériences de laboratoire à l'homme, l'Association médicale mondiale a rédigé les recommandations qui suivent en vue de servir de guide à tout médecin procédant à des recherches biomédicales. Ces recommandations devront être revues périodiquement dans l'avenir. Il est souligné que ces règles ont été rédigées seulement pour éclairer la conscience des médecins du monde entier. Ceux-ci ne sont pas exonérés de leur responsabilité pénale, civile et déontologique à l'égard des lois et règles internes de leur propre pays.

I - Principes de base

1. La recherche biomédicale portant sur des êtres humains doit être conforme aux principes scientifiques généralement reconnus et doit être basée sur une expérimentation réalisée en laboratoire et sur l'animal, exécutée de manière adéquate, ainsi que sur une connaissance approfondie de la littérature scientifique.

2. Le projet et l'exécution de chaque phase de l'expérimentation portant sur l'être humain doivent être clairement définis dans un protocole expérimental qui doit être soumis à un Comité indépendant désigné spécialement à cet effet, pour avis et conseils.

3. L'expérience sur l'être humain doit être menée par des personnes scientifiques qualifiées et sous la surveillance d'un clinicien compétent. La responsabilité à l'égard du sujet de l'expérimentation doit toujours incomber à une personne médicalement qualifiée et ne peut jamais incomber au sujet lui-même, même s'il a donné son consentement.

4. L'expérience ne peut être tentée légitimement que si l'importance du but visé est en rapport avec le risque encouru par le sujet.

5. Avant d'entreprendre une expérience, il faut évaluer soigneusement les risques et les avantages prévisibles pour le sujet ou pour d'autres. Les intérêts du sujet doivent toujours passer avant ceux de la science ou de la société.

6. Le droit du sujet à sauvegarder son intégrité et sa vie privée doit toujours être respecté. Toutes précautions doivent être prises pour réduire les répercussions de l'étude sur l'intégrité physique et mentale du sujet, ou sur sa personnalité.

7. Un médecin ne doit entreprendre un projet de recherche que s'il estime être en mesure d'en prévoir les risques potentiels. Un médecin doit arrêter l'expérience si les risques se révèlent l'emporter sur les bénéfices escomptés.

8. Lors de la publication des résultats de la recherche, le médecin doit veiller à ce qu'il ne soit pas porté atteinte à l'exactitude des résultats. Des rapports sur une expérimentation non conforme aux principes énoncés dans cette déclaration ne devront pas être publiés.

9. Lors de toute recherche sur l'homme, le sujet éventuel sera informé de manière adéquate des objectifs, méthodes, bénéfices escomptés ainsi que des risques potentiels de l'étude et des désagréments qui pourraient en résulter pour lui. Il(elle) devra

également être informé(e) qu'il (qu'elle) est libre de revenir sur son consentement à tout moment. Le médecin devra obtenir le consentement libre et éclairé du sujet, de préférence par écrit.

10. Lorsqu'il sollicite le consentement éclairé du sujet au projet de recherche, le médecin devra prendre des précautions particulières si le sujet se trouve vis- à- vis de lui dans une situation de dépendance, ou doit donner son consentement sous la contrainte. Dans ce cas, il serait préférable que le consentement soit sollicité par un médecin non engagé dans l'expérience en cause et qui soit complètement étranger à la relation médecin-sujet.

11. En cas d'incapacité légale et notamment s'il s'agit d'un mineur, le consentement devra être sollicité auprès du représentant légal, compte tenu des législations nationales. Au cas où une incapacité physique ou mentale rend impossible l'obtention d'un consentement éclairé, l'autorisation des proches parents responsables remplace, sous la même réserve, celle du sujet.

12. Le protocole de la recherche devra toujours contenir une déclaration sur les considérations éthiques impliquées dans cette recherche et devra indiquer que les principes énoncés dans la présente déclaration sont respectés.

II - Recherche médicale associée avec des soins médicaux (recherche clinique)

1. Lors du traitement d'un malade, le médecin doit être libre de recourir à une nouvelle méthode diagnostique ou thérapeutique, s'il juge que celle-ci offre un espoir de sauver la vie, rétablir la santé ou soulager les souffrances du malade.

2. Le médecin devra peser les avantages, les risques et inconvénients potentiels d'une nouvelle méthode par rapport aux méthodes courantes de diagnostic et de thérapeutique les meilleures.

3. Lors de toute étude clinique - avec ou sans groupe témoin -le malade devra bénéficier des meilleurs moyens diagnostiques et thérapeutiques disponibles.

4. Le refus du patient de participer à une étude ne devra, en aucun cas, porter atteinte aux relations existant entre le médecin et le malade.

5. Si le médecin estime qu'il est essentiel de ne pas demander le consentement éclairé du sujet, les raisons spécifiques de cette proposition devront être contenues dans le protocole de l'expérimentation envisagée, transmis préalablement à un Comité indépendant, selon la procédure prévue au 1. 2. ci-dessus.

6. Le médecin ne peut associer la recherche biomédicale avec des soins médicaux, en vue de l'acquisition de connaissances médicales nouvelles, que dans la mesure où cette recherche biomédicale est justifiée par une utilité diagnostique ou thérapeutique potentielle à l'égard de son malade.

III- recherche biomédicale non thérapeutique

1. Dans l'application d'expériences purement scientifiques entreprises sur l'homme, le devoir du médecin est de rester le protecteur de la vie et de la santé du sujet de l'expérience.
2. Les sujets doivent être des volontaires en bonne santé ou des malades atteints d'une affection étrangère à l'étude.
3. L'expérimentateur ou l'équipe de recherche doivent arrêter l'expérience si, à leur avis, sa poursuite peut être dangereuse pour le sujet.
4 Dans la recherche médicale, les intérêts de la science et ceux de la société ne doivent jamais prévaloir sur le bien-être du sujet.

DIRECTIVES INTERNATIONALES PROPOSÉES POUR LA RECHERCHE BIOMÉDICALE IMPLIQUANT DES SUJETS HUMAINS
Projet conjoint de l'Organisation mondiale de la santé et du Conseil des organisations internationales des sciences médicales - Manille, 1981.

Préambule

Toute innovation dans la pratique médicale suppose une bonne compréhension des processus physiologiques et pathologiques en cause et doit nécessairement être essayée pour la première fois sur des sujets humains. C'est en ce sens qu'est utilisée l'expression “recherche impliquant la participation de sujets humains “.

Le champ de ces recherches est vaste puisqu'il couvre :
• les études d'un processus physiologique, biochimique ou pathologique ou de la réponse à une intervention donnée -physique, chimique ou psychologique- chez des sujets sains ou des malades sous traitement;
• des essais contrôlés à finalité prospective de mesures diagnostiques, prophylactiques ou thérapeutiques dans des groupes plus importants de malades en vue de mettre en évidence une réponse donnée, sur un arrière-plan de fluctuations biologiques individuelles:
• des études visant à établir les conséquences de mesures prophylactiques ou thérapeutiques données dans une communauté.

Dans le cadre des présentes directives, la recherche impliquant la participation de sujets humains peut donc se définir de la manière suivante:
toute étude impliquant la participation de sujets humains et dirigée vers le progrès des connaissances biomédicales qui ne peut être considérée comme un élément de la conduite thérapeutique ou de la pratique de la santé publique établie et qui implique:
• soit une intervention ou une évaluation physique ou psychologique,
• soit la génération, la mise en mémoire et l'analyse de dossiers contenant des informations biomédicales sur des individus identifiables.

Ces études englobent non seulement des interventions planifiées sur des sujets humains, mais des recherches dans lesquelles des facteurs environnementaux sont manipulés d'une manière pouvant constituer un risque pour des individus exposés fortuitement.

Les présentes directives couvrent les études de terrain portant sur des organismes pathogènes et sur des substances chimiques toxiques explorées à des fins médicales. Des risques analogues surgissent dans les recherches dirigées vers d'autres objectifs, mais la recherche non médicale n'entre pas dans le cadre de ce document.

La recherche impliquant la participation de sujets humains devrait être conduite exclusivement par des chercheurs possédant les qualifications et l'expérience voulues, conformément à un protocole expérimental exposant clairement:
- le but de la recherche;
- les raisons pour lesquelles il est proposé de l'effectuer sur des sujets humains;
- la nature et le degré des risques connus;
- les sources auxquelles il est proposé de recruter les sujets;
- et, les moyens envisagés pour faire en sorte que leur consentement soit dûment éclairé.

Le protocole devra être évalué sur le double plan scientifique et éthique par un organisme d'appréciation convenablement constitué et indépendant des chercheurs.

Les directives proposées ci-après ne contiennent rien qui ne soit déjà appliqué sous une forme ou sous une autre dans certains pays. Elles ont été spécialement conçues en fonction des besoins des pays en développement et ont tenu compte des réponses obtenues à un questionnaire adressé à 45 administrations sanitaires nationales et 91

facultés de médecine de pays où la recherche médicale impliquant la participation de sujets humains n'est encore entreprise que sur une échelle limitée et en l'absence de critères nationaux explicites pour protéger ces sujets. Au total 60 pays en développement ont répondu au questionnaire.

Déclarations internationales

1. La première déclaration internationale sur la recherche impliquant la participation de sujets humains est le Code de Nuremberg de 1947, issu du procès des médecins accusés de s'être livrés à des expérimentations cruelles sur des prisonniers et des détenus au cours de la seconde guerre mondiale. Le Code met tout particulièrement l'accent sur le "consentement volontaire" ("consentement éclairé" est maintenant l'expression habituelle) du sujet, considéré comme "absolument essentiel ".
2. En 1964, l'Association médicale mondiale a adopté, lors de la dix-huitième Assemblée médicale mondiale, la déclaration d'Helsinki ("Helsinki I"), constituée par un ensemble de règles destinées à guider les médecins faisant de la recherche clinique, à des fins thérapeutiques ou non.
A la vingt-neuvième Assemblée médicale mondiale tenue en 1975, l'Association a révisé cette déclaration (" Helsinki II "), et en a élargi le champ pour y inclure « la recherche biomédicale portant sur l'être humain . La Déclaration révisée comporte un certain nombre de dispositions nouvelles et importantes, à savoir que le protocole de l'expérimentation portant sur l'être humain devra « être soumis à un comité indépendant désigné spécialement à cet effet, pour avis et conseils » (article 1, 2); que ce protocole devra "toujours contenir une déclaration sur les considérations éthiques impliquées dans cette recherche et devra indiquer que les principes énoncés dans la présente déclaration sont respectés " (article I, 12); et que des rapports sur " une expérimentation non conforme aux principes énoncés dans cette déclaration ne devront pas être publiés " (article 1, 8).

3. Le Code de Nuremberg et la déclaration initiale d'Helsinki de 1964 ont été remplacés par " Helsinki II " dont le texte intégral est joint en annexe. C'est le document fondamental dans ce domaine et il a été largement accepté comme tel.

4. Les présentes directives tiennent compte de la distinction faite dans « Helsinki II " entre la recherche médicale associée à des soins professionnels (recherche clinique) et la recherche biomédicale non thérapeutique (non clinique).

5. Si les principes généraux énoncés dans « Helsinki II " peuvent être considérés comme universellement valables, leur mode d'application dans des circonstances spéciales doit nécessairement varier. Le but des présentes directives n'est donc pas de reprendre ou d'amender ces principes, mais de suggérer comment ils peuvent être appliqués dans les conditions qui sont celles de nombreux pays en développement sur le plan technologique. Elles soulignent en particulier les limites de la procédure du consentement éclairé et traitent des problèmes propres à la recherche portant sur des communautés plutôt que sur des individus.

Consentement des sujets

6. " Helsinki II " stipule (article 1, 9) que les sujets humains ne devront être utilisés dans la recherche médicale que si l'on a obtenu leur " consentement libre et éclairé " après les avoir informés de manière adéquate " des objectifs, méthodes, bénéfices escomptés ainsi que des risques potentiels " de l'expérience et qu'ils sont libres de s'abstenir ou de revenir à tout moment sur leur décision. En soi cependant, le consentement éclairé constitue une sauvegarde imparfaite pour le sujet et devra toujours être complété par un examen éthique indépendant des projets de recherche. De plus, il y a de nombreux individus, notamment les enfants, les adultes mentalement malades ou déficients et les personnes totalement ignorantes des concepts médicaux modernes, qui sont incapables de donner un consentement adéquat et dont le consentement

implique une participation passive et sans compréhension. Pour ces groupes, en particulier, l'examen éthique indépendant est impératif.

Enfants

7. Les enfants ne doivent jamais participer comme sujets à des recherches que l'on pourrait tout aussi bien effectuer sur des adultes. Toutefois, leur participation est indispensable pour des recherches sur des maladies de l'enfance et des pathologies auxquelles les enfants sont particulièrement vulnérables. Le consentement d'un parent ou d'un autre tuteur légal, après explication approfondie des objectifs de l'expérimentation et des risques, malaises ou inconvénients possibles, est toujours nécessaire.

8. Dans la mesure du possible et en fonction de l'âge, on cherchera à obtenir la coopération volontaire de l'enfant après l'avoir franchement informé des malaises ou inconvénients possibles. On peut présumer que les enfants plus âgés sont capables de donner un consentement éclairé, de préférence complété par le consentement du parent ou d'un autre tuteur légal.

9. Les enfants ne devront en aucun cas participer comme sujets à des recherches ne recélant aucun avantage potentiel pour eux, à moins que l'objectif ne soit d'élucider des conditions physiologiques ou pathologiques propres à la petite enfance et à l'enfance.

Femmes enceintes ou mères allaitantes

10. Bien que l'obtention du consentement éclairé ne pose aucun problème spécial dans le cas des femmes enceintes et des mères allaitantes en tant que telles, elles ne devront en aucun cas être les sujets de recherches dépourvues de finalité thérapeutique et comportant une possibilité de risque pour le fœtus ou le nouveau-né, à moins qu'il ne s'agisse d'élucider des problèmes liés à la grossesse ou à la lactation. La recherche thérapeutique est admissible uniquement pour améliorer la santé de la mère sans préjudice de celle du fœtus ou du nourrisson, pour augmenter la viabilité du fœtus, ou pour favoriser le bon développement du nourrisson ou l'aptitude de la mère à le nourrir.

En ce qui concerne les recherches dirigées vers l'interruption de grossesse volontaire ou entreprises en prévision de l'interruption de grossesse, la question dépend de la législation nationale, ainsi que des principes religieux et culturels et ne peut donc faire l'objet d'une recommandation internationale.

Malades mentaux et déficients mentaux

11. Les considérations éthiques applicables aux malades mentaux et aux déficients mentaux sont pour l'essentiel semblables à celles qui valent pour les enfants. Ils ne devront jamais être les sujets de recherches pouvant tout aussi bien être effectuées sur des adultes en pleine possession de leurs facultés intellectuelles, mais ils sont évidemment les seuls sujets dont on dispose pour les recherches sur les origines et le traitement de la maladie ou de la déficience mentale.

12. L'accord de la famille proche - époux, parent, enfants adultes, frères ou sœurs - devra être recherché, mais sa valeur peut être mise en doute du fait que les personnes mentalement dérangées ou déficientes sont parfois considérées par leur famille comme un fardeau gênant. Dans les cas où un sujet a été placé d'office dans une institution par jugement du tribunal, il peut être nécessaire d'obtenir l'accord de l'autorité judiciaire avant de le soumettre à une expérimentation.

Autres groupes sociaux vulnérables

13. La valeur du consentement de candidats qui débutent ou occupent une place subalterne dans un groupe fortement hiérarchisé mérite un examen attentif étant

donné qu'il peut être indûment influencé par l'attente, justifiée ou non, d'avantages fortuits. C'est le cas, par exemple, des étudiants en médecine et des élèves infirmiers, des laborantins et des personnels hospitaliers subalternes, des salariés de l'industrie pharmaceutique et des membres des forces armées.

Sujets dans les communautés en développement

14. Les communautés rurales des pays en développement peuvent ne pas être familiarisées avec les concepts et les techniques de la médecine expérimentale. C'est dans ces communautés que des maladies qui ne sont pas endémiques dans les pays développés prélèvent un lourd tribut de maladies, d'incapacités et de mort. La recherche sur la prophylaxie et le traitement de ces maladies est nécessaire de toute urgence, et ne peut être effectuée que dans les communautés à risque.

15. Dans les cas où les membres d'une communauté ne peuvent saisir les implications de la participation à une expérience comme il le faudrait pour pouvoir donner leur consentement éclairé directement aux chercheurs, il est souhaitable que la décision de participation ou d'abstention soit obtenue par l'intermédiaire d'un chef respecté de la communauté. L'intermédiaire devra bien préciser que la participation est entièrement volontaire et que tout participant est, à tout moment, libre de s'abstenir ou de se retirer de l'expérimentation.

Recherche au niveau communautaire

16. Dans les cas où la recherche est entreprise au niveau de la communauté, par exemple -traitement expérimental des approvisionnements en eau, recherche sur les services de santé, essais de nouveaux insecticides sur une grande échelle, de nouveaux agents prophylactiques ou de nouveaux vaccins, de suppléments nutritionnels ou de produits de remplacement- il peut être impossible d'obtenir individuellement le consentement de chaque personne et la décision finale incombera à l'instance de santé publique responsable.

17. Néanmoins, il faudra tout mettre en œuvre pour informer la communauté en cause des objectifs de la recherche, des avantages attendus et des risques ou inconvénients éventuels. Si la chose est possible, les individus en désaccord devront avoir la possibilité de ne pas participer. Quelles que soient les conditions, les considérations éthiques et les garanties entourant la recherche sur des individus devront à tous égards être appliquées à la communauté.

Procédures d'appréciation

18. Les dispositions applicables à l'appréciation de la recherche portant sur des sujets humains sont influencées par les institutions politiques, l'organisation de la pratique et de la recherche médicales, le degré d'autonomie accordé aux chercheurs. Toutefois, quelles que soient les conditions, la société a la double responsabilité de faire en sorte que:
- tous les médicaments et dispositifs étudiés sur des sujets humains répondent à des normes de sécurité adéquates;
- les dispositions d'" Helsinki II " soient appliquées dans toute la recherche biomédicale portant sur des sujets humains.

Evaluation de l'innocuité

19. Le mieux est de donner à un comité consultatif interdisciplinaire, établi au niveau national, des pouvoirs nécessaires pour évaluer l'innocuité et la qualité des nouveaux médicaments et dispositifs destinés à être utilisés sur l'homme. Cliniciens, pharmacologues cliniques, pharmacologues toxicologues, anatomopathologistes, pharmaciens et statisticiens peuvent apporter une contribution importante à ces évaluations.

Actuellement, de nombreux pays ne possèdent pas les ressources nécessaires pour évaluer indépendamment les données techniques selon les procédures et normes considérées comme indispensables dans de nombreux pays très développés. A court terme, ils ne pourront se doter des moyens nécessaires pour assurer cette fonction que moyennant des échanges plus efficaces de données pertinentes au niveau international.

Comités d'appréciation éthique

20. Il n'est pas possible d'établir une ligne de démarcation nette entre appréciation scientifique et éthique, car une expérimentation sur l'homme qui est sans valeur scientifique est ipso facto contraire à l'éthique, dans la mesure où elle peut exposer sans raison les sujets à un risque ou à des inconvénients. Normalement donc, les comités d'appréciation éthique considèrent à la fois les aspects scientifiques et les aspects éthiques. Si tel comité juge une proposition de recherche scientifiquement valable, il étudiera si un risque connu ou possible pour le sujet est justifié par l'avantage escompté et, dans l'affirmative, si la procédure proposée pour obtenir le consentement éclairé du sujet est satisfaisante.

21. Dans une administration fortement centralisée, on peut constituer un comité national chargé d'étudier les protocoles de recherche du double point de vue scientifique et éthique. Dans les pays où la recherche médicale n'est pas centralisée, il est préférable que les protocoles soient examinés du point de vue éthique au niveau local ou régional. Les responsabilités fondamentales des comités locaux d'appréciation éthique sont doubles:
- vérifier que toutes les interventions proposées, en particulier l'administration de médicaments en cours de mise au point, ont été évaluées par un organisme d'experts compétents qui les a jugées suffisamment sûres pour pouvoir être menées sur des sujets humains;
- s'assurer que tous les autres problèmes éthiques découlant d'un protocole ont reçu une solution satisfaisante au plan des principes comme de la pratique.

22. Les comités d'appréciation peuvent être créés sous l'égide d'administrations de la santé, nationales ou locales, de conseils nationaux de la recherche médicale ou d'autres organismes médicaux à représentation nationale. La compétence des comités locaux peut être limitée à un établissement de recherche déterminé ou s'étendre à toute la recherche biomédicale portant sur des sujets humains entreprise dans une zone géographique donnée.

23. Les comités d'appréciation locaux rassemblent les pairs du chercheur, auxquels s'ajoutent souvent des non-spécialistes qualifiés pour représenter les valeurs culturelles et morales de la communauté. Pour préserver l'indépendance des chercheurs, il est interdit à tout membre directement intéressé par une proposition de participer à l'évaluation.

24. Les conditions imposées par les comités d'appréciation devront être particulièrement sévères dans les cas où la recherche proposée porte sur des enfants, des femmes enceintes et des mères allaitantes, des malades mentaux ou des déficients mentaux, des membres de communautés en développement peu familiarisés avec les concepts cliniques modernes, ou lorsque la recherche n'a pas de finalité thérapeutique.

Information exigée des chercheurs

25. Quelles que soient les grandes lignes de la procédure adoptée pour l'appréciation éthique, il faudra établir un protocole détaillé comportant:
- un exposé clair des objectifs tenant compte de l'état actuel des connaissances et une justification de la conduite de l'étude sur des sujets humains;

- une description précise de toutes les interventions proposées, y compris les posologies envisagées et la durée prévue du traitement;
- un plan statistique spécifiant le nombre de sujets à recruter et les critères utilisés pour mettre fin à l'étude;
- les critères déterminant l'admission et le retrait des sujets, y compris toutes précisions utiles sur la procédure du consentement éclairé.

26. A cela s'ajouteront des données sur:
- l'innocuité de chaque intervention proposée et de tout médicament ou dispositif à tester, y compris les résultats des recherches en laboratoire et sur l'animal;
- les avantages présumés et les risques potentiels de la participation;
- les moyens proposés pour obtenir le consentement éclairé ou, lorsque ceci n'est pas possible, l'assurance que le tuteur ou la famille seront bien consultés et que les droits et la personne de chaque sujet seront préservés;
- des données montrant que le chercheur possède les qualifications et l'expérience voulues et dispose d'équipements adéquats pour conduire la recherche de manière sûre et efficace;
- les dispositions prises pour préserver le caractère confidentiel des données;
- la nature de toutes autres considérations éthiques en jeu avec l'indication que les principes énoncés dans "Helsinki II" seront bien appliqués.

Recherche parrainée de l'extérieur

27. On entend par là des recherches entreprises dans un pays hôte mais mises en route, financées et parfois exécutées en totalité ou en partie par un organisme international ou national extérieur, avec la collaboration ou l'accord des autorités compétentes du pays hôte.

28. Deux impératifs éthiques s'imposent :
- l'organisme initiateur devra soumettre le protocole de recherche à un examen éthique. Les normes éthiques appliquées ne devront pas être moins rigoureuses qu'elles ne le seraient pour des recherches exécutées dans le pays initiateur;
- après approbation éthique de l'organisme initiateur, les autorités compétentes du pays hôte devront s'assurer, en faisant appel à un comité d'appréciation éthique, par exemple, que la recherche proposée est conforme à leurs normes éthiques.

Dans le cas où la proposition de recherche est initiée et financée de l'extérieur par une firme pharmaceutique, il est de l'intérêt du pays hôte d'exiger qu'elle soit accompagnée des commentaires d'une autorité responsable du pays initiateur (Administration de la santé, Conseil de recherche, Académie de médecine ou des sciences, etc.)

29. Un objectif secondaire important de la recherche parrainée de l'extérieur sera de préparer des personnels de santé du pays hôte à exécuter, indépendamment, des projets de recherche analogues.

Indemnisation des sujets de recherche en cas d'accident

30. Les rapports d'accidents, ayant provoqué une incapacité temporaire ou permanente, voire le décès de sujets s'étant proposés pour participer à des recherches à des fins thérapeutiques ou non thérapeutiques, sont excessivement rares. En fait, les êtres humains soumis à la recherche médicale se trouvent, habituellement, dans des conditions exceptionnellement favorables dans la mesure ou ils sont surveillés de manière attentive et continue par des chercheurs hautement qualifiés prompts à déceler les premiers signes de réactions indésirables. Ces conditions sont rarement celles de la pratique médicale courante.

31. Toutefois, toute personne soumise, de son plein gré, à des recherches médicales, qui, par la suite, présenterait de ce fait une lésion, a droit à une aide financière ou autre

l'indemnisant entièrement de toute incapacité temporaire ou permanente. En cas de décès, les personnes à charge devraient avoir droit à une indemnité matérielle appropriée.

32. Il ne faudra pas exiger des sujets de l'expérimentation, lorsqu'ils donneront leur consentement, qu'ils renoncent à leurs droits d'indemnisation en cas d'accident ; ils n'auront pas à faire la preuve qu'il y a eu négligence ou incompétence de la part du chercheur. On préconise un système d'assurance contre les risques, financé par des fonds publics ou privés ou par les deux, la partie lésée ayant seulement à démontrer qu'il y a une relation de cause à effet entre la lésion et l'investigation. Pour les recherches parrainées par des firmes pharmaceutiques, celles-ci devraient verser une indemnité en cas d'accident. Ceci est particulièrement nécessaire dans le cas de recherches parrainées de l'extérieur lorsque les sujets ne sont pas couverts par un système de sécurité sociale.

Caractère confidentiel des données

33. La recherche peut impliquer la collecte et la conservation de données concernant les individus qui, si elles étaient révélées à des tiers, pourraient être cause de préjudice ou de détresse. Les chercheurs devront donc faire le nécessaire pour préserver le caractère confidentiel de ces données, par exemple, en laissant de côté les informations pouvant conduire à l'identification des sujets, en limitant l'accès aux données ou par tout autre moyen approprié.

II. Extraits des commentaires de l'article 19 du code de déontologie, adopté par le Conseil national de l'Ordre, le 28 Janvier 1983

- "Avant la divulgation d'un médicament nouveau, une expérimentation sur l'homme est véritablement indispensable. Elle est précédée d'études scientifiques au laboratoire et sur des animaux...
- Cette expérimentation sur l'homme s'impose même comme une obligation morale. Car il est répréhensible de proposer l'emploi de médicaments mal connus dont les inconvénients parfois graves ne seront découverts qu'après des désastres...
- Il importe que ces essais soient menés avec toute la rigueur scientifique adéquate... Il n'est pas admissible de s'accommoder d'essais empiriques en ordre dispersé sur un petit nombre de cas, qui laissent au hasard le soin de nous apprendre tardivement les dangers et les déconvenues...
_ A la condition que soient observées des règles très strictes de prudence, l'expérimentation sur des sujets sains volontaires est certainement moins choquante que la pratique qui consiste à se servir de malades pour essayer à leur insu des produits sans intérêt pour leur cas...
- Les sujets (1) choisis doivent évidemment être consentants et volontaires... Aucune forme de pression n'est acceptable, ni menace, ni appât d'un avantage ou somme d'argent."

Annexe 5
Composition du groupe de travail " Essais Thérapeutiques"

Membres du Comité

Rapporteurs:
- Professeur D. Schwartz, Professeur à la Faculté de médecine de Paris-Sud, Directeur de l'Unité de recherches statistiques de l'INSERM
- Professeur R. Bastin, Président du Comité d'éthique de l'Académie nationale de médecine

(1) Il s'agit ici des sujets sains.

- Madame O. Fichot, Ingénieur biologiste, CNRS,
- Monsieur J. Michaud, Conseiller à la cour de Cassation.

Membres consultants :

- Docteur P. Ageorges, Généraliste, Secrétaire général de l'UNAFORMEC
- Mademoiselle M.F. Aguerri, Surveillante à l'Hôpital Saint-Louis, Présidente de l'Association des Infirmières de cancérologie,
- Professeur J.-P. Cano, Professeur de pharmacocinétique à la Faculté de pharmacie de Marseille, Directeur du Service commun de pharmacocinétique de l'INSERM.
- Docteur Y. Champey, Directeur du développement médical et scientifique à Rhône Poulenc santé.
- Docteur A. Fagot, Médecin attaché à l'Hôpital Henri Mondor, agrégée de philosophie, Maître-assistant de philosophie à l'université de Paris XII.
- Professeur R. Flamant, Chef du Département de statistique médicale à l'institut Gustave Roussy, Professeur a la Faculté de médecine de Paris-Sud.
- Docteur L. René, Chirurgien de l'hôpital la Croix Saint-Simon, Président de la Section d'éthique du Conseil national de l'Ordre des médecins.
- Professeur J.-M. Rouzioux, Professeur agrégé de médecine légale à la Faculté de Lyon, Secrétaire du Comité d'éthique de Lyon.

Mots clés

Avis de comité d'éthique - Consentement éclairé - Contrat - Essai avec bénéfice individuel - Essai sans bénéfice individuel - Essai clinique - Expérimentation humaine - Malade - Manifestes et déclarations concernant les droits de l'homme - Pré-requis expérimental - Protocole thépapeutique - Qualité scientifique - Risque et bénéfice - Sujet se prêtant à la recherche - Volontaire sain.
Allaitement au sein - Enfant - Etude comparative - Evaluation - Femme enceinte - Législation - Majeur protégé - Pays en développement - Recherche thérapeutique.

AVIS SUR LES PROBLÈMES ÉTHIQUES NÉS DES TECHNIQUES DE REPRODUCTION ARTIFICIELLE. RAPPORT.

N° 3 — 23 octobre 1984

Avis

Saisi de différentes questions éthiques nées du recours à certaines techniques de reproduction artificielle, le Comité consultatif national d'éthique a évoqué un ensemble de problèmes suscités par l'infécondité.

Les propositions qui suivent n'ont pas pour ambition de faire le tour de ces questions mais seulement de préciser quelques unes des données d'un débat scientifique et éthique encore à peine ébauché dans la société française. Le Comité a en outre jugé nécessaire et possible de prendre position sur un point précis et limité.

1. Dans les sociétés modernes, l'infécondité fait l'objet de thérapeutiques. Il n'est pas question, parce qu'il ne s'agit pas d'une maladie, de refuser le traitement ou de récuser le progrès. Ces patients ont le droit d'être traités et de demander l'entier concours de leur médecin. Mais ce concours implique dorénavant le recours de plus en plus fréquent à des techniques de reproduction artificielle.

2. Provoquer une naissance par ces techniques est un acte qui suscite des interrogations éthiques. Elles ne viennent pas d'un a priori à l'égard de ce qui est artificiel. Le fait nouveau, pour lequel la société n'a pas encore de réponse, est, qu'en dissociant différentes étapes du processus de reproduction, les nouvelles techniques obligent à considérer séparément l'intérêt des patients, parents potentiels, et celui du futur enfant.

Nos habitudes nous ont, jusqu'à présent, conduits à nous immiscer le moins possible dans cette liberté des libertés, qui est la décision d'un couple d'avoir ou non un enfant. Tout est organisé, pensé, comme si les parents, avec leur médecin pour les conseiller, étaient seuls face aux décisions à prendre.
Les nouvelles techniques ouvrent un champ inconnu. La procréation, acte complexe, est dissociée. Cet acte, jusqu'à maintenant décidé et accompli de concert par un homme et une femme, conduit à son terme par l'association de l'embryon et de cette femme, peut ne plus être décidé ensemble et en même temps. Des tiers interviennent: donneurs de sperme et d'ovocyte, femme qui se prête à la gestation de l'embryon, médecins et intermédiaires qui, à divers titres, suivent cette naissance pendant un temps parfois long.

C'est au médecin, le plus souvent, qu'est alors posée une question qu'il ne peut résoudre seul. Il ne s'agit plus de soigner. Il s'agit de susciter une naissance. Est-ce que toute personne a le droit, à toute condition, d'avoir un enfant ?

L'intérêt de ce futur enfant est alors un des critères de réponse. Il conduit à s'interroger non seulement sur le droit des individus d'être parents, mais aussi sur les relations entre celui ou celle qui participe à la reproduction et ceux qui élèveront l'enfant. Jusqu'au moment où la question devient : a-t-on le droit de donner un enfant ? L'enfant ne risque-t-il pas d'être traité comme un moyen et non comme une fin en lui-même ?

En outre, l'embryon accède à une brève période d'existence pendant laquelle il n'a, jusqu'à présent, aucun statut.

3. La gravité des questions posées rappelle au Comité quel est le champ de sa mission. Elle a pour point d'appui la science et la recherche, et sa composition en fait une institution d'abord faite pour se prononcer sur des questions proprement scientifiques. L'expérience de ses membres ne l'habilite que partiellement à trancher les questions - où il n'y a encore que peu de recherche et, au contraire, beaucoup d'interrogations éthiques et sociales - qui viennent d'être évoquées. Ces interrogations mettent directement en cause la manière dont la société française conçoit le statut familial.

Le Comité d'éthique en est venu à penser que ce débat sur l'intérêt du futur enfant et le droit des parents devrait être mené selon une procédure plus ouverte et qui organise de façon plus solennelle la consultation et l'audition de tous les secteurs d'opinion. Les citoyens dans leur diversité devraient y être associés.

A l'image de ce qui a pu être fait à l'étranger, cette vaste consultation publique contribuerait à faire mûrir les idées sur le sujet, et cette ouverture répond à un souci d'éthique.

Elle demande, à l'évidence, des moyens administratifs d'une autre dimension que ceux auxquels le Comité a recouru juqu'à présent. Si les moyens lui étaient donnés, le Comité serait prêt à assumer la charge d'organiser et d'animer cette consultation.

4. La société française se donnerait ainsi les moyens et le temps d'une réflexion nécessaire. Mais il est d'ores et déjà certain que les opérations et recherches qui découlent des techniques de reproduction artificielle ne doivent plus être menées qu'au sein d'équipes agréées, et sans but lucratif. Cet agrément devrait être délivré sur l'avis du Comité d'éthique compétent; il impliquerait aussi, en contrepartie, que les équipes contribuent à l'effort commun d'information scientifique et de recherche qu'entraîne le recours aux nouvelles techniques de reproduction artificielle.

5. Dans ce contexte qui devrait permettre à la société française d'aborder sereinement des problèmes qui divisent les consciences, la question qui a été posée au Comité à propos du recours aux "mères de substitution" appelle une réponse immédiate.

Ce terme, tout comme ceux de "mères porteuses" ou "prêt d'utérus", entend désigner, sans doute improprement, la pratique suivante: un couple qui désire un enfant s'adresse - le plus naturellement par l'intermédiaire d'une équipe médicale - à une femme qui accepte de concevoir un enfant par insémination artificielle du sperme du mari du couple stérile, de le porter et de le mettre au monde. Cette femme qui porte jusqu'à terme l'enfant issu de la fécondation d'un de ses ovules est naturellement la mère de cet enfant. Mais elle le donne, dès sa naissance, à ceux qui se définiront alors comme ses parents (1).

(1) 3 agents interviennent dans le processus de reproduction : un ovule, un spermatozoïde, un utérus. Dans le cas ici en cause, qu'il conviendrait d'appeler "mère donneuse", le spermatozoïde vient du mari du couple stérile, l'ovule et l'utérus sont ceux de la mère donneuse.
Cette situation est toute différente de celle où le spermatozoïde vient du mari du couple stérile, l'ovule de l'épouse du couple stérile qui ne peut porter un enfant, et où seul l'utérus appartient à la femme extérieure au couple : il y a alors réimplantation, chez la femme extérieure au couple, d'un embryon dont le patrimoine génétique est entièrement celui du couple stérile.
Dans le premier cas, l'enfant a une seule mère, celle qui est qualifiée de mère donneuse. Dans le second cas, l'enfant à une mère ovulaire et une mère utérine.
Le présent avis n'entend se prononcer que sur le premier cas. Le second, qui ne s'est pas encore présenté en pratique en France, doit être envisagé avec l'ensemble des problèmes liés à la fécondation in vitro selon la procédure prévue au paragraphe 3.

Cette solution au problème de l'infécondité n'est pas liée à des développements techniques nouveaux, mais, est nouveau le fait qu'interviennent des tiers: la femme qui se prête à l'opération; l'intermédiaire qui l'organise et la suit pendant plusieurs mois.
Le recours à cette pratique est, en l'état du droit, illicite. Elle réalise la cession d'un enfant. Un tel contrat ou engagement est nul par son objet, et est contracté en fraude à la loi relative à l'adoption: celle-ci suppose en effet une décision d'un juge, qui se prononce en fonction de l'intérêt de l'enfant et qui apprécie l'opportunité de l'adoption après enquête, sous sa pleine responsabilité. Il ne serait donc pas tenu de faire droit à la demande d'adoption d'une femme qui souhaiterait élever un enfant conçu et porté par une autre femme.

De plus, l'intermédiaire, médical ou non, de l'opération pourrait, pour avoir provoqué l'abandon d'enfant, être jugé coupable du délit prévu par l'article 353-1 du code pénal.

Telle est la loi, et il ne faut pas la changer.

Le Comité souhaite, au contraire, persuader toutes les personnes qui ont manifesté leur intérêt pour cette méthode de ne pas chercher à y recourir.

En effet, la pratique qui vient d'être envisagée, s'agissant d'un acte grave qui consiste à susciter une naissance, entraîne des risques pour tous ceux qui, en toute bonne foi, y participent.

La femme qui envisage de donner son enfant peut être exploitée matériellement et psychologiquement. Il est déjà inacceptable qu'une telle opération puisse être lucrative. De plus, aucune règle d'organisation satisfaisante ne paraît de nature, même s'il n'était pas question d'argent, à garantir le sérieux des intermédiaires. Aucune sécurité sur la bonne fin de l'opération ne peut être assurée aux candidats parents.

Enfin, et en toute humilité devant un problème encore mal cerné par la science, il paraît clair que la question centrale, celle de l'intérêt de ce futur enfant, n'est pas résolue. Personne ne peut donner une assurance suffisante que l'idée de susciter une naissance avec, dès l'origine, l'intention de séparer l'enfant de la mère qui l'aura porté, de sa mère comme il a été dit, répond à l'intérêt de cet enfant. C'est tout autre chose que de trouver une famille pour un enfant abandonné : la société est alors placée devant un fait accompli sur lequel elle n'a pas à s'interroger. Elle accueille l'enfant, elle permet son adoption et on peut constater à l'expérience combien de problèmes ont été heureusement résolus et sont susceptibles de l'être mieux encore. L'enfant ainsi pris en charge a toutes ses chances.

Rien ne permet d'affirmer, en l'état de nos connaissances, qu'il en irait de même d'un enfant qui, de volonté délibérée, serait conçu dans le seul but d'être donné par sa mère dès sa naissance.

Le Comité propose, dans ces conditions, de continuer à appliquer la législation actuelle et donc de ne pas prendre les textes nécessaires pour rendre licite une manière de répondre à l'infécondité qui contient en puissance une insécurité pour l'enfant, pour les parents qui souhaitent une naissance, pour la femme qui met au monde l'enfant et pour les personnes qui s'entremettent dans ces opérations.

Document de travail sur les problèmes éthiques posés par le recours aux " mères de substitution "

Par le fait de développements récents de la science et des techniques, un champ nouveau s'est ouvert à l'intervention de l'être humain sur son environnement. Il concerne le processus de sa propre reproduction.

L'insémination artificielle permet qu'un enfant soit conçu sans que se rencontrent l'homme et la femme qui ont décidé de le mettre au monde. Le père génétique de cet enfant peut être celui qui l'élèvera, avec la mère qui l'aura porté: il peut être un donneur connu ou anonyme. De façon encore jusqu'à présent moins facile, moins courante, un ovocyte peut être prélevé sur une femme. Elle s'y prêtera aussi bien en vue du traitement immédiat de sa propre stérilité, que pour la sécurité accrue qu'apporte le prélèvement de plusieurs ovocytes. De là vient l'idée qu'il pourrait être fait don de ces ovocytes supplémentaires. Il importe de noter ici que l'intervention, bénigne d'ailleurs, fait place à des techniques certes sophistiquées mais qui tendent à devenir moins agressives, beaucoup plus acceptables et donc virtuellement d'usage plus courant. En outre, il est devenu possible de prélever chez une femme, quelques jours après la fécondation, un embryon non encore dépendant de l'utérus maternel et de le réimplanter chez une autre femme.

La fécondation peut avoir lieu in vitro et l'embryon provenant de cette fécondation peut subsister, sans être dépendant d'une implantation dans l'utérus maternel, pendant quelques jours ; l'on s'accorde à admettre une durée maximale de deux semaines. Mais, comme toujours en biologie, il s'agit là d'une moyenne qui ne rend pas compte de tous les cas d'espèce.

Cet embryon peut être alors être implanté artificiellement dans l'utérus et subir une gestation normale, il en est ainsi grâce aux progrès de la connaissance des mécanismes hormonaux. Mais ces progrès n'ont pas encore, loin de là, permis de cerner la relation d'interdépendance qui naît entre l'embryon et la mère pendant cette période de gestation. Cette implantation se fait, dans le cas le plus courant, chez la mère génétique qui aura été affectée d'une stérilité faisant obstacle au passage de l'ovocyte par les trompes. Il peut être réimplanté chez une femme qui, dans l'incapacité de produire elle-même l'ovocyte, recevrait ce don et mènerait à terme la gestation. Il se peut enfin, qu'une femme inséminée artificiellement par un donneur anonyme ou bien acceptant que soit réimplanté chez elle un embryon résultant d'une fécondation *in vitro,* porte jusqu'à terme un enfant, destiné dès sa naissance à être élevé par d'autres parents, qu'il s'agisse du père génétique de l'enfant ou de toute autre personne.

A cela s'ajoutent les possibilités ouvertes par les procédés de conservation. Les banques de sperme permettent une conservation prolongée, de même qu'il est aussi possible de conserver l'embryon par congélation. Ces possibilités ont poussé au développement des techniques de reproduction artiticielle, puisqu'elles permettent de surmonter les difficultés liées au fonctionnement des cycles hormonaux. Mais elles vont beaucoup plus loin, puisqu'un délai parfois important peut dorénavant intervenir entre la rencontre initiale du spermatozoïde et de l'ovule, et la gestation. Par ailleurs, elles sont la source de la mise en réserve d'embryons supplémentaires, utilisés ou utilisables aux mêmes fins que la fécondation initiale, mais qui peuvent aussi bien subsister en surnombre sans que leur destination soit décidée.

La recherche médicale et scientifique, qui se développe à l'occasion des thérapeutiques sur la stérilité, pourrait devenir alors l'objectif premier de la conservation de ces embryons en surnombre, et pourquoi pas, de leur constitution. Cette recherche demeure encore liée à l'objectif thérapeutique immédiat lorsqu'elle a pour objet d'ana-

lyser un embryon en surnombre pour mieux connaître le sort de l'embryon implanté, ou d'intervenir *in utéro* pour réparer une malformation.

Elle s'en détache lorsque l'intérêt du chercheur le porte seulement à utiliser la brève période d'existence autonome de l'embryon pour trouver la réponse aux multiples questions scientifiques qu'il se pose. C'est alors que l'on évoque l'idée de comparer des embryons produits par clonage et bien d'autres perspectives dans lesquelles il est difficile de faire le départ entre la science et les fantasmes.

Cet état sommaire de la question ne doit pas faire illusion.

Les différentes techniques ont atteint sur le plan scientifique des degrés de maturation très différents. Il est donc très hasardeux d'anticiper sur les problèmes posés et très difficile d'en traiter en l'état actuel de leur impact sur les pratiques et les consciences, sans succomber aux tentations de l'amalgame ou de la science-fiction.
Dans ce qui a été décrit, deux techniques paraissent très simples, ou en tout cas leurs difficultés scientifiques ont été assez clairement cernées :

Il s'agit de l'insémination artificielle, et de façon plus surprenante, de la pratique dite des “mères de substitution”. Du moins pouvons-nous l'affirmer dans le cas qui semble devoir être le plus fréquemment évoqué, et le seul dont il a été vraiment question en France : il s'agit du cas où une femme porte à son terme un enfant issu d'un de ses ovules et conçu par insémination artificielle et le donne dès la naissance à un couple stérile. Le médical n'intervient que pour éviter toute rencontre entre le père et la mère naturelle de l'enfant qui n'a pas l'intention de l'élever.

Il n'y a ici plus guère de questions techniques, très peu de science et pas du tout de recherche. Du moins en première ligne, car on ne sait encore rien de l'évolution comparée des enfants nés par insémination artificielle et des autres, et il y a tout lieu de penser que les protocoles scientifiques qui permettraient de le savoir seront difficiles à imaginer. Par ailleurs, et nous y reviendrons, il existe encore un tel niveau d'ignorance sur ce qui se passe entre l'embryon et la mère au cours de la gestation et sur la portée physique et psychologique, pour le développement de l'enfant, d'une rupture avec sa mère naturelle, que la communauté scientifique n'évoque pratiquement pas les problèmes, vrais ou imaginaires, liés à la gestation.

Cette communauté scientifique est, au contraire, parfaitement alertée par les problèmes liés à la fécondation *in vitro,* à la survie de l'embryon et aux perspectives ainsi ouvertes à la recherche. Mais, si vastes que soient ces perspectives, les interventions ne se comptent encore, dans les laboratoires du monde industrialisé, que par quelques milliers. Et les difficultés liées au processus d'implantation sont loin d'être levées; il est impossible aujourd'hui de savoir si nous réfléchissons pour demain, ou pour dans dix ou vingt ans. Mais, paradoxalement, les précautions qui entourent les interventions conduisant à la naissance d'un enfant sont, aux yeux de beaucoup, moins paralysantes lorsqu'il s'agit de revendiquer pour le chercheur le droit de mieux connaître cet embryon de quelques jours, inutilisé ou conservé. On ne sait pas exactement pour quelle recherche, mais peu de scientifiques, de leur seul point de vue de techniciens, excluent a priori qu'un embryon non implanté soit sujet de recherche.

Quant aux préoccupations d'eugénisme qu'évoquent parfois certains, sachons que, pour le moment, on est très loin de savoir choisir un patrimoine génétique et que les candidats aux « enfants Nobel” devront encore un temps s'accommoder d'une insécurité peu différente de celle qu'apporte la nature.

Les mêmes disparités apparaissent dans les réponses apportées à toutes ces questions par les différents pays. En France, les banques de sperme se sont établies dans le cadre de tolérance consentie à des équipes bien définies et jugées dignes de confiance.

Elles ont fonctionné selon deux règles, l'exclusion du caractère lucratif et l'anonymat, et, manquant encore de donneurs, n'ont pas eu à porter sur la place publique les critères de fait qui les conduisent à admettre ou à refuser les demandes. Depuis peu, la volonté de fixer ce statut dans la loi s'est manifestée.

La fécondation in vitro se développe, dans le cadre exclusif des équipes thérapeutiques qui se consacrent au traitement de la stérilité. Mais, sous la poussée de l'actualité, elles ont à régler les problèmes nés de la conservation de l'embryon, posant par là même le problème des droits des donneurs, des receveurs et des chercheurs qui, à propos des banques de sperme, a été différé. Elles demandent d'elles-mêmes des directives.

Quant aux recours aux “mères de substitution”, il est surprenant de constater que, bien que sur le plan technique cette solution soit simple, elle n'a pas été sérieusement envisagée dans la pratique des médecins qui s'occupent de la stérilité. Elle ne l'est en France que par deux initiatives, l'une d'origine médicale, l'autre émanant d'une association de femmes. Pourtant, elle était faisable depuis longtemps.

La comparaison avec l'expérience étrangère devrait, pensons-nous, sous réserve d'un approfondissement nécessaire, mettre en évidence deux points : l'éclairage change beaucoup selon que, dans le pays en cause, il est ou non admis que l'intervention, impliquant comme on le voit l'être humain, puisse être lucrative. L'exemple des États-Unis, en pointe s'agissant de l'insémination artificielle et qui est certainement à l'origine d'un processus d'imitation pour les “mères de substitution”, s'inscrit dans un cadre où il est admis que les nouvelles techniques donnent lieu à échange d'argent. En ce sens, il nous montre que ces évolutions, qui nous surprennent ou même nous choquent, ont des virtualités que nous ne soupçonnons pas ici. Il serait indispensable de faire le départ entre ce qui est source de profit ou de revenus et ce qui anticipe sur une évolution sociale que nous pourrions connaître en France.

Car un deuxième fait semble ressortir du constat publié en Grande-Bretagne par le Comité Warnock. Malgré la plus grande perméabilité de la société britannique aux influences d'outre atlantique, le Comité Warnock aboutit à la même description précautionneuse que celle que nous avons rapidement évoquée et insiste particulièrement sur le caractère évolutif des questions posées.

Nous sommes donc face à des virtualités et non pas encore à des pratiques. Par ailleurs, *il n'entre pas dans la mission d'un Comité d'éthique destiné à étudier les conditions du développement scientifique, d'aborder sa tâche avec un a priori de méfiance à l'égard de ce qui serait artificiel,* comme opposé aux lois de la nature. Il aura toujours, de par sa mission, à traiter de l'artifice, même si ses membres pris individuellement peuvent, pour leur compte, avoir des préférences ou des convictions contraires.

L'artifice vient ici de ce que la reproduction, processus complexe, est dissociée.

Accomplie et décidée de concert par un homme et une femme, menée à bien par l'association de l'embryon et de cette femme, elle peut ne plus être décidée, ensemble et en même temps. Elle peut être décidée, mais différée dans le temps. Les parents génétiques peuvent n'avoir aucune obligation à l'égard de l'enfant à naître; la mère peut limiter sa responsabilité à la gestation. Des enfants peuvent naître avec un seul parent; ils peuvent naître longtemps après la mort de leur père. Parenté génétique, parenté de gestation, parenté de l'éducation et de l'affection prennent des voies séparées. Ces virtualités vont donc plus loin que la maîtrise de la fécondité, qui existe depuis longtemps et qui s'est essentiellement employée à limiter les naissances. Elles évoquent le désir de l'être humain de maîtriser totalement la procréation, en suscitant des naissances dans un environnement et à des moments où elles ne se seraient pas produites.

Par ailleurs, comme un développement annexe de cette maîtrise de la procréation, apparaît la possibilité de disposer d'embryons dont les géniteurs n'ont pas envisagé ce qu'il adviendrait d'eux s'ils n'étaient pas nécessaires à une implantation.

C'est en ayant présentes à l'esprit ces considérations d'ordre général qu'il nous appartient maintenant de voir dans quelle problématique se situe le problème précis qui nous a été posé.

Le Ministre de la Santé, comme l'Ordre des médecins ont manifesté leur opposition à l'idée que des couples stériles puissent recourir au concours de « mères de substitution " qui, inséminées artificiellement, seraient prêtes à mener l'enfant à terme, pour en faire don à sa naissance aux parents décidés à l'élever.

Elle nous conduit à répondre à une série de questions.
• Quelles sont les personnes véritablement concernées par ce problème ?
• Est-il concevable qu'il se règle de lui-même ?
• Peut-il être traité indépendamment de l'ensemble des problèmes posés par les techniques nouvelles de reproduction ?
• Par quelles méthodes le Comité d'éthique doit-il intervenir dans le débat ?

1 - Quelles sont les personnes concernées ?

Le problème précis dont nous traitons, il vient d'être dit, ne s'est posé que depuis peu, sans que ce mode de procréation soit la conséquence directe des développements techniques les plus récents: il n'est donc pas exclu que la centaine de demandes dont il est question dans les projets évoqués à Marseille et à Paris ne soit que le résultat d'un intérêt passager mobilisé par les média.

Pourtant, il faut, à notre avis, tabler sur la réalité d'une demande potentiellement forte et probablement difficile à analyser.

Des candidatures de parents se manifesteront dans ce domaine, comme pour toutes les techniques nouvelles, en raison du développement des thérapeutiques de lutte contre la stérilité.

Tous les praticiens insistent avec la plus grande force sur l'importance de cet aspect de la demande de santé. La détresse du couple stérile le poussera à faire les plus grands efforts pour trouver un remède, et la pratique des "mères de substitution" est un des remèdes ouverts à ceux pour lesquels on ne peut médicalement rien faire. Ce recours aux thérapeutiques de lutte contre la stérilité répond à un désir profond, persévérant; il est entretenu par l'aspect spectaculaire des découvertes et l'intérêt des médecins concernés par les perspectives de progrès nouveaux qui apparaissent. Il peut être alimenté par la levée de certains tabous. La "mère de substitution" apparaît à la fois comme un dernier recours lorsque tous les traitements ont échoué, et comme la solution la plus rapide et la moins astreignante pour le couple qui cherche un remède. Somme toute, il est possible d'avoir l'enfant de son mari ou de son compagnon sans traitement compliqué ou difficile; somme toute, il est possible d'adopter un enfant sans être aussi ignorant qu'à présent de son origine et des problèmes posés par son hérédité. Le nombre des candidatures à l'adoption insatisfaites (10 000 à 20 000 ?), le témoignage de ceux qui côtoient les patients en consultation, militent en faveur d'une évaluation forte de la demande.

Si nous sommes amenés à la qualifier de complexe, c'est qu'en la matière, on glisse assez facilement de la thérapeutique à l'acharnement thérapeutique et de la volonté de réparer les déficiences de l'organisme à celle de maîtriser la procréation.

Les demandeurs seront, pour une bonne part, des couples dont la femme n'aura pu surmonter la stérilité. Mais celle-ci pourra aussi être stérile parce que l'âge de la fécondité est dépassé. De même, aucun principe aujourd'hui posé ne réserve la possibilité de provoquer la naissance d'un enfant à un couple légitime, ou même à un couple. Une femme seule peut désirer élever un enfant, un homme peut imaginer cette éventualité, et elle répondra aux manières de voir de ceux qui voudraient une descendance en éliminant toute intervention de l'autre sexe ou toute association comportant pour eux des obligations.

Par comparaison avec l'ensemble des couples qui, dans leurs comportements dominants, retardent le mariage, limitent leur fécondité, choisissent d'avoir un ou au maximum deux enfants, le recours à ces techniques peut apparaître comme une solution à des personnes suffisamment aisées pour prendre en charge l'éducation d'un enfant, très motivées par l'arrivée de cet enfant dans leur foyer et revendiquant, presque pour chacun, le droit d'avoir un enfant. Elles envisageront peut-être de fonder des familles à une autre période de la vie que celle fixée par les normes habituelles, ou dans un autre contexte de relations. Sans porter le moindre jugement sur la légitimité de cette demande, notons que l'on n'évitera pas, à un moment quelconque, le problème du droit des personnes seules ou des couples du même sexe à recourir à de telles pratiques.

Certaines personnes auditionnées en Grande-Bretagne n'ont pas hesité à soutenir que les perspectives de libération de la femme, ouvertes par une insémination artificielle permise à toute demanderesse ou par l'association avec une “ mère de substitution” devraient aller aussi loin que la révolution de la contraception.

Il n'y a là, dans le contexte francais, que des hypothèses, qui obligent à traiter le problème du droit des demandeurs sans que l'on sache l'ampleur réelle des difficultés. Ces problèmes font partie d'un ensemble commun à tous les couples qui recourent aux techniques nouvelles ; mais ils se posent plus vite dans le cas de mères de substitution en raison de l'obligation de définir ouvertement les relations entre les parents potentiels et la mère qui porte l'enfant.

De même, et malgré l'absence de reférence pratique, il est probable que ces candidats parents pourraient trouver des femmes qui se prêteraient à l'expérience.

Il y en a déjà quelques unes, et leur démarche n'a pas été tellement critiquée par l'opinion. Nous pouvons nous en étonner, mais il n'est pas du tout exclu que des femmes qui abordent tout autrement leur rôle dans la reproduction préfèrent mener un enfant à terme et le donner plutôt que d'interrompre leur grossesse. Elles peuvent être motivées par une certaine joie de vivre, le désir de prouver leur fécondité ; en substituant au terme “ abandon “ celui de “don d'enfant”, les protagonistes de ces expériences ont vu assez juste, et peuvent trouver un écho réel dans la générosité non conformiste de femmes de la jeune génération, ou d'autres d'ailleurs.

Ce n'est pas nécessairement une perspective plus négative que d'autres que de passer neuf mois à porter un enfant, la personne qui souhaite élever cet enfant assurant inévitablement l'entretien de la mère pendant la grossesse. L'intervention de la “mère de substitution” entraîne, si l'on en croit la presse, des rémunérations substantielles aux Etats-Unis.

Et si les initiateurs de ces formules en France récusent le terme de rémunération, ils admettent le principe soit d'une cotisation, soit d'une indemnisation.

Donc, une demande et une offre peuvent coexister, auquel cas il suffit d'un intermédiaire pour organiser leur rencontre. Cet intermédiaire, qui plus est, est nécessaire à la réalisation de l'opération. Son rôle est de s'assurer que l'enfant sera donné aux parents candidats, donc de couper les liens avec la mère naturelle. A lui également de

faire que se concilient, lorsque tout se passe normalement ou en cas de difficultés, le désir d'enfant des uns et la protection de l'autre. L'opération ne peut se faire sans intermédiaire, point sur lequel nous reviendrons au moment de nous prononcer sur le principe de l'intervention de la collectivité.

Mais cette rencontre a pour objet de provoquer volontairement la naissance d'un enfant. Or, de même que l'intérêt de l'enfant est le seul motif qui justifie l'intervention de la collectivité dans le cas où l'autorité parentale est défaillante, de même que la législation de l'aide à l'enfance et de l'adoption prend appui sur l'intérêt de l'enfant, il est une personne, l'enfant, qui est concernée au premier chef par un processus qui conduit à la fois à sa naissance et à sa séparation, dès sa naissance, de sa mère naturelle. Cet enfant à naître, qui n'est pas représenté dans le débat, doit l'être et il nous apparaît très vite, dès cette toute première analyse, que les problèmes éthiques naissent justement du fait que, revendiquant un droit à l'enfant ou à la libre disposition de leur corps, les personnes en jeu doivent composer avec l'intérêt de cet enfant futur.

Et s'il y a lieu de choisir, et que le choix incombe à la société, celle-ci ne peut que mettre en avant et en première ligne l'intérêt de l'enfant.

Pour en terminer avec ce tour d'horizon des personnes concernées, un fait s'impose à l'évidence. La consultation de lutte contre la stérilité est le lieu où l'opération prend son départ. Mais le thérapeute est assez peu concerné: son patient recourt à une solution où la technique médicale a peu de place. S'il est apparu parfois comme un protagoniste, c'est plutôt parce que, sortant de son rôle, il prend sur lui celui d'intermédiaire. Cette femme enceinte n'a rien de particulier (1), et, seul, le médecin de l'enfant ou le psychologue pourra avoir à faire le bilan des conséquences. Mais le chercheur n'apparait pas du tout, et c'est donc un paradoxe que le Comité soit entraîné à traiter d'une question qui peut heurter beaucoup de sensibilités, alors que l'expérience de ses membres ne lui est pas d'un grand secours et qu'il pourrait même lui être fait reproche de s'écarter de son mandat.

II. Est-il concevable que le problème se règle de lui-même ?

III. Peut-il être traité indépendamment du contexte d'ensemble des nouvelles techniques de reproduction artificielle ?

Aucune indication liée aux impératifs de la recherche ne pousse le Comité à formuler des règles éthiques pour encadrer cette pratique. De plus, il doit, à notre sens, surtout lorsqu'est en jeu à ce point l'intimité de chacun, résolument se demander s'il doit vraiment se prononcer.

La réponse nous paraît, après mûre réflexion, devoir être positive car les problèmes posés ne se régleront pas d'eux-mêmes. Et si la collectivité est appelée à prendre position, *elle mettra en jeu des questions éthiques dont la réponse importe au Comité et peut retentir fortement sur l'ensemble du contexte dans lequel se déploient les nouvelles techniques de reproduction.* En fait, les réponses aux questions 2 et 3 sont liées. On ne peut se dispenser d'avoir une opinion sur le recours aux mères de substitution parce que, comme tous les problèmes liés à la fécondation artificielle, celui-ci naît dans un même lieu, et au même moment.

---

(1) Les conséquences d'un accident ou d'une maladie affectant "la mère de substitution" ne doivent cependant pas rester ignorées de ceux qui entendent organiser ses relations avec l'intermédiaire, ou le couple d'accueil.

Le contexte commun est celui du traitement de la stérilité. Le recours aux mères de substitution apparaît comme une des solutions à un problème thérapeutique, qui naît dans les consultations de lutte contre la stérilité.

Or, dans son ensemble, ce problème thérapeutique a des implications éthiques auxquelles la société francaise n'a pas encore répondu. Après les avoir rapidement évoquées, nous verrons que le recours aux mères de substitution y ajoute des difficultés propres auxquelles il n'est pas possible de parer de façon à satisfaire tous les points de vue en présence.
Un principe doit être retenu au point de départ du raisonnement, et il est satisfaisant de constater que la commission britannique présidée par Dame Mary Warnock en fait aussi une pierre angulaire de ses propositions: *il faut tenir pour acquis que la stérilité fait l'objet dans les sociétés modernes de thérapeutiques, et tenter le plus longtemps possible de traiter du problème comme de toute thérapeutique.*

Il ne saurait donc être question, parce qu'il s'agit du problème particulier de la stérilité, de s'opposer au progrès et de refuser de soigner. Il faut tenter le plus longtemps possible de faire trancher les problèmes par le libre choix des consciences et dans la relation discrète qui lie les patients au médecin. L'accès aux possibilités nouvelles et leur libre choix doivent être admis avec pour première préoccupation l'intérêt du patient.

Jusqu'à présent, en raison même du développement limité des techniques, cela a été possible.

Tant que don de sperme ou d'ovocyte, fécondation *in vitro,* implantation sont reliés au traitement direct de la stérilité d'un couple, les règles éthiques sont celles de toute thérapeutique. Elles impliquent essentiellement des garanties techniques, et se règlent entre le médecin et ses patients. Apparemment, le médecin fait tout ce qu'il faut faire, avec pour seule limite, l'intérêt de ses patients.

Il n'a pas été obligatoire, pour lui, de dire si et dans quel cas, il juge le traitement peu judicieux. Cette abstention ne lui sera en tout cas pas reprochée, compte tenu de l'aléa qui tient à des techniques qui sont encore d'avant-garde. Il est certain, cependant, que tous les patients n'ont pas un égal accès à toutes les techniques, même les mieux éprouvées comme l'insémination artificielle. Mais la collectivité n'en est pas suffisamment choquée pour réclamer avec insistance une définition juridique du statut de ces services. Toujours dans cette optique thérapeutique, il n'a pas été, jusqu'à présent, indispensable de donner un statut à l'embryon pendant les quelques jours qui séparent conception et implantation. Si cette implantation n'est pas faite, il ne se développe pas, et l'interruption de son développement n'est qu'un aspect de la stérilité de sa mère. L'échec d'une thérapeutique n'apparaît pas comme un problème éthique.

Les choses n'en resteront pas là pour deux raisons essentielles qui conduisent le Comité d'éthique à suggérer que dès à présent *les thérapeutiques modernes de la fécondation in vitro ne puissent être pratiquées que par des équipes agréées et sans but lucratif.*

Tout d'abord, le passage de la thérapeutique à la recherche, cheminement tout naturel de l'esprit du savant, pose très vite des problèmes éthiques. En outre, la société doit combler le vide juridique qui concerne la filiation des enfants nés par les procédés de fécondation artificielle, le statut de l'embryon et les droits des parents qui recourent à ces diverses techniques.

Ce sont des questions redoutables qui ne peuvent pas mûrir uniquement au sein d'un Comité d'éthique à vocation d'abord scientifique, et appellent, comme il en a été dans d'autres pays, une vaste consultation de l'opinion.

On se bornera à en évoquer quelques aspects.

S'il ne s'agissait que de l'insémination artificielle, on aurait pu imaginer que le problème d'une réglementation mette encore quelque temps à mûrir dans les esprits. Mais, dès le moment où est pratiquée la fécondation *in vitro,* les problèmes s'accumulent. Pour s'en tenir au contexte discret de la thérapeutique, on aurait pu, d'ores et déjà, renoncer à mettre en réserve le ou les embryons supplémentaires qui actuellement assurent plus de chances aux interventions. On aurait ainsi fait échec, pour le moment, à la tentation de pratiquer des recherches sur cet être, selon des critères distincts de ceux de l'intervention sur l'homme.

La possibilité de conserver l'embryon oblige, au contraire, à définir son statut par rapport aux personnes qui ont provoqué sa conception, qui le détiennent, et peuvent l'implanter chez sa mère génétique ou chez une autre mère, mettre fin à sa conservation ou le mettre à la disposition des chercheurs.

Cette personne humaine potentielle, quelles que soient les conceptions sur le moment où elle naîtra à la conscience, mérite, en tant qu'élément du patrimoine humain, le respect. Ceci signifie que l'on ne peut laisser faire. Déjà, si l'acte d'implantation est différé, il importe de savoir comment se détermine le consentement des parents. Or, si la conservation devait se prolonger longtemps, il serait très difficile de s'assurer du consentement des deux parents qui ont, à l'origine, voulu traiter une stérilité. Une chose apparaît, ici, paradoxale: alors que les relations entre l'embryon et sa mère, après implantation, sont telles que l'interruption de grossesse est une décision de la femme, celle-ci n'a pas, a priori, de droits aussi étendus sur un embryon qui n'est pas implanté. Du moins en est-il ainsi, si le père revendique sa paternité.

Donc, des obligations naissent au profit des parents de l'embryon, qui ne peuvent être organisées qu'autant qu'une limite est mise à la conservation de cet embryon.

Mais c'est une question ouverte que de savoir s'il suffit de définir ces droits des parents, ou si ceux-ci ne sont pas eux-mêmes limités, au nom de principes supérieurs, par une situation juridique de l'embryon qui reste à définir.

Personne ne soutient qu'il soit possible de tourner ce droit des parents pour entreprendre des recherches sur l'embryon. Mais, ici encore, la question primaire, celle du principe de telles recherches, suscitera sans doute des oppositions passionnées entre ceux qui voudraient rendre les recherches impossibles et ceux qui n'ont aucune objection à ce qu'elles soient menées avec l'accord des personnes qui ont donné vie à l'embryon, par des équipes connues et sérieuses qui en garantiraient la destination.

Par ailleurs, il ne saurait être question de refuser un statut juridique aux enfants nés d'une fécondation artificielle. Tout pousse à le rapprocher au maximum du statut des naissances naturelles. Mais, quel que soit le désir de ne pas s'immiscer dans cette liberté des libertés, qu'est le droit d'avoir un enfant, la société est inévitablement conduite à traiter du droit des parents. Est-elle prête à affirmer que toute personne a le droit d'être parent, qu'elle fasse partie d'un couple ou qu'elle vive seule, sans condition touchant à sa capacité d'élever l'enfant ? On sent bien que la nécessité de parler au nom de l'enfant s'impose, mais la distinction entre l'intérêt d'un enfant futur et celui de ses parents est tellement grave que la plupart de ceux qui se sont posé ces problèmes en diffèrent la solution.

Ces considérations justifient largement que, *premièrement, les techniques nouvelles de fécondation ne puissent être pratiquées qu'au sein d'équipes agréées, et sans but lucratif et qu'en second lieu une vaste consultation organisée et structurée s'ouvre sur les problèmes de société qu'implique la fécondation artificielle.*

Ces propositions devraient permettre à la société française de ne pas être placée devant des faits accomplis, et de mesurer combien ces progrès posent de questions sur le statut de la famille, des parents et de l'enfant. Elles devraient permettre aussi de ne pas dramatiser ces questions.

D'une part, au fur et à mesure des avancées techniques, les équipes poseront des problèmes éthiques précis à propos de cas ou de projets réels. On évitera d'ouvrir, sous la pression des candidats parents, une brèche dans le principe selon lequel en France, les dons de sang et d'organes ne sont pas source de profit.

D'autre part, une consultation solennelle obligerait les différents porte-parole de l'opinion à formuler des avis structurés, pesant les différentes considérations en présence, écrits qui les engageront clairement devant les personnes qu'ils entendent représenter.

IV. Spécificité des problèmes suscités par le recours aux mères de substitution

Dans ce contexte, il est apparu sage au Comité, après mûre réflexion, de dissuader les personnes concernées, de recourir au concours de mères de substitution.

Cette forme particulière de réponse à l'infécondité apporte, en effet, à un contexte déjà très difficile *les aléas supplémentaires qui viennent du recours à des tiers.* Et aucun argument tenant à l'intérêt de l'enfant ne conduit à proposer de faire l'effort juridique et social qui serait nécessaire pour les surmonter.

Il ne suffit pas que candidats parents et mère de substitution se rencontrent. Déjà, une rencontre aussi simple que l'insémination artificielle suppose l'existence d'intermédiaires qui supervisent la sécurité technique de la banque de sperme, et assurent, par l'anonymat des donneurs, la coupure entre le couple qui benéficie de l'insémination et le père génétique de l'enfant. Par ailleurs, le principe, qui est en France fortement reconnu, que l'utilisation de produits du corps humain ne peut avoir un caractère lucratif, conduit à réserver à certaines personnes le droit d'être intermédiaires. Ici les choses vont beaucoup plus loin puisque l'intervention de la "mère de substitution" suppose une insémination artificielle, acte simple, mais suivi d'une gestation qui dure de nombreux mois. C'est pendant cette longue période que devrait s'exercer la responsabilité de l'intermédiaire. Ensuite, à la naissance, la séparation d'avec la mère naturelle implique de nombreux aléas, soit qu'elle désire le conserver, soit que le couple d'accueil le refuse, soit que la mère naturelle refuse de se désintéresser de l'avenir de l'enfant et prétende manifester sa présence aux parents d'accueil.

Cette séparation implique un contrat, qui n'est pas licite en l'état actuel du droit, et un secret qui est beaucoup plus difficile à assurer que dans le cas de l'insémination artificielle. Par ailleurs, la mère doit vivre pendant les neuf mois de la grossesse et même si l'on devait exclure sa rémunération, le problème de son entretien, qui conditionne le bon développement de l'enfant, est posé.

Pour rapprocher, puis séparer les parties à cette naissance, pour assurer les responsabilités nécessaires pendant neuf mois, un rôle d'intermédiaire doit être assumé. Or, cet intermédiaire peut, s'il n'est pas une personne de confiance, faire courir de grands risques, soit aux mères, qui seraient exploitées, soit aux candidats parents, qui pourraient ne pas se retrouver avec l'enfant attendu ou être placés dans des situations personnelles ou juridiques déplorables. L'intermédiaire peut enfin se retrouver en charge d'enfants dont personne ne veut.
Pas plus que l'abandon d'enfant, cette opération ne peut rester ignorée de la collectivité. Mais si celle-ci envisage d'agréer des intermédiaires, non seulement elle se trouve confrontée à une liste impressionnante de problèmes à résoudre, mais surtout elle doit fonder ses réponses sur des critères qui la conduisent à légitimer l'opération.

Cette opération se ferait actuellement dans une situation de totale insécurité juridique. Au regard du droit des contrats, le contrat est, sans aucun doute, contraire à l'ordre public. Il est donc nul. Au regard du droit de la filiation, l'enfant est adultérin dans le

cas le plus courant. Il peut être reconnu par son père mais sa mère d'accueil doit compter sur l'appréciation des tribunaux civils pour que ceux-ci en prononcent l'adoption. Ils ne sont nullement obligés de se prononcer dans le sens souhaité par les parties. Rien enfin n'empêche la mère naturelle de reconnaître l'enfant et aucun contrat ne lui permettrait de renoncer à ce droit. Quant à l'intermédiaire, son activité pourrait tomber sous le coup de dispositions pénales, celles de l'article 353-1 du code qui punit les actions susceptibles de provoquer l'abandon d'un enfant.

Les candidats parents comptent bien sur le secret de la naissance, mais il a pour seul point d'appui le secret entourant l'accouchement. Or, ni la mère qui met au monde l'enfant, ni l'intermédiaire ne sont juridiquement tenus au secret. Et, s'il devait être envisagé de légiférer pour donner une base juridique à cette obligation, cette démarche irait à contre courant de l'évolution qui conduit l'enfant véritablement abandonné à réclamer le droit de connaître ses origines, et, notamment, d'avoir la possibilité de connaître, grâce à cela, certains éléments de son patrimoine génétique. De plus, ce que l'on sait des influences réciproques de la mère et de l'embryon pendant la période de gestation laisse penser qu'il est particulièrement léger d'envisager une coupure systématique entre l'enfant et celle qui l'a porté. Enfin, cet enfant qui comme tout enfant adopté aura probablement à connaître, en vertu des idées actuelles, la vérité de sa naissance, devra s'accommoder de l'idée que sa mère l'aura porté pour le donner, ou se séparer de lui. Ici encore, les recherches psychologiques ne sont pas à la hauteur des questions que l'on peut imaginer, notamment en cas de difficultés ultérieures de cet enfant dans ses rapports avec les parents qui l'auront élevé.

Certes, il suffirait d'une loi pour lever ces obstacles juridiques et organiser le recours aux "mères de substitution" en interdisant notamment qu'il prenne un caractère lucratif et en exigeant certaines garanties des intermédiaires. Mais, si elle devait être un jour rédigée, il serait difficile de passer sous silence les problèmes liés à l'entretien de la femme pendant la grossesse, et de légitimer le contrat sans qu'il soit, à aucun moment, question d'argent.

Qui peut bien être cet intermédiaire qui par hypothèse ne tire aucun profit de l'opération ? Certains médecins se voient dans ce rôle : mais ils n'ont à aucun moment envisagé les soucis que causerait l'echec de tel ou tel placement. Par ailleurs, le don d'une femme à une autre est, dans l'esprit de certains, un acte respectable. Mais les réactions sociales risquent d'être plus réservées à l'égard de celles qui renouvelleraient plusieurs fois ce don d'enfant. On sent bien que l'exploitation, sinon matérielle, du moins psychologique, de ces femmes n'est pas une hypothèse d'école.

On voit donc bien comment, alors qu'il est souhaitable que le désir d'enfant soit traité dans l'intimité d'un couple, le thérapeute s'en tenant à son rôle, cette formule oblige la société à définir les nouvelles activités des tiers impliqués dans l'opération.

Ceci nous mène à la question primaire : est-il judicieux, non plus, comme la nécessité l'a toujours impliqué, de recueillir des enfants abandonnés par leur mère, mais de susciter des naissances en acceptant, par avance, délibérément, la rupture de l'enfant avec sa mère ? Nous ne méconnaissons pas, dans l'extrême diversité des situations familiales créées par le changement des mœurs, le divorce et le remariage, les extraordinaires capacités d'adaptation des enfants. Mais au nom de l'intérêt de l'enfant futur, nous ne pouvons non plus nous résoudre, pour rendre possibles de telles décisions, à les encourager.

Cette question prend le pas sur les autres, qui concernent la vocation des parents à accueillir cet enfant. Cette vocation peut difficilement être discutée s'agissant du père génétique de l'enfant. Mais l'intermédiaire serait-il tenu de donner suite à toutes les demandes, ou devrait-il, comme lorsque l'enfant est placé en vue d'adoption, s'assurer de la capacité d'accueil de la famille ? Serait-il libre de laisser partir l'enfant chez n'importe quel couple, de n'importe quel âge, ou chez une femme ou un homme seul ?

Il nous paraît donc que cette manière de répondre au désir d'enfant n'est pas, dans son principe même, susceptible de garantir les intérêts de l'enfant futur, et que toute mesure qui cherche à résoudre les problèmes intermédiaires laisse entière la difficulté de principe devant laquelle l'éthique ne peut qu'être très réservée.

Faut-il alors, à l'inverse, aller jusqu'à proposer une législation spécifique pour interdire le recours aux "mères de substitution", en renforçant le Code pénal pour traiter non seulement de l'abandon d'un enfant mais aussi du "don d'enfant" ?

La réponse parait devoir être, en l'état de la question, négative. Les obstacles qui, de toutes façons, rendent le contrat juridiquement nul, en l'état du droit, constituent une dissuasion suffisante. L'opinion peut, en outre, être heurtée par les formules coercitives, parce qu'elle mesure très bien que la question est évolutive, et que le progrès technique peut très vite priver cette procédure complexe de tout intérêt pour les couples qui auraient accès à d'autres procédés. Une maturation des esprits est nécessaire et toutes les personnes concernées par la lutte contre la stérilité n'ont rien à gagner à voir le problème abordé au Parlement par son aspect le plus controversé. Mieux vaut consacrer plus de moyens à la recherche sur l'infécondité pour que les couples stériles aient à leur disposition des solutions moins hasardeuses.

Une prise de position reservée ou négative du Comité d'éthique à l'égard du recours aux mères de substitution ne saurait toutefois être envisagée sans réflexion sur ses conséquences.

Elle pourrait, parce qu'elle serait la première à se mêler à ce qui touche de si près à l'intimité, heurter les esprits, et parce qu'elle aurait été insensible à certains traits de leur évolution, être plus provocante que convaincante. Elle peut aussi trancher par avance, ou paraître trancher, à partir d'un cas très particulier et donc dans un contexte orienté, des problèmes communs à toutes les techniques nouvelles de reproduction.

Poser en principe, comme nous sommes très naturellement conduits à le faire, que la priorité est l'intérêt de l'enfant futur, revient forcément à évoquer une limite au droit de chacun d'avoir un enfant par le recours à toutes les facilités de la technique. Or, tout le monde est néanmoins prêt à convenir qu'il en sera de l'infécondité, comme de tout état qui fait l'objet de possibilités thérapeutiques: l'accès à ces possibilités, leur libre choix, sont admis dans le seul intérêt du patient, et dans la seule limite de cet intérêt. En outre, dès que le Comité évoquera, ne serait-ce que pour en débattre, les conditions de cet accès et les droits des parents potentiels, il va cristalliser les réactions d'inquiétude ou d'hostilité, partant du mouvement d'idées qui conduit aujourd'hui à revendiquer la libre disposition par chacun, de son corps, de sa sexualité et une maîtrise de sa fecondité. Cette maîtrise s'est manifestée négativement; dorénavant, elle pourra être positive.

Le Comité ne devrait donc pas exprimer des réserves sur cet à côté des nouvelles techniques de reproduction, qu'en acceptant aussi de reconnaître les inquiétudes que cette attitude peut susciter. Il doit simultanément poser en principe qu'il n'est pas question de se refuser à traiter l'infécondité, ou de faire un sort particulier à ces thérapeutiques pour en limiter l'usage ou le développement. Il doit inviter les Pouvoirs publics à organiser une consultation sur les problèmes de société que suscite, bien au delà de l'éthique de la recherche, cet aspect du progrès scientifique.

Aspects juridiques de la maternité par substitution

I Le contrat ou l'engagement de la mère

1. Le contrat passé entre le couple dont la femme est stérile, et la mère, est nul en ce qu'il porte sur un objet illicite. Réalisant une cession d'enfant ou ayant pour objet l'engagement de concevoir et de porter un enfant pour le compte d'autrui, un tel accord ne peut, en aucun cas, avoir une valeur juridique, donc être susceptible d'exécution forcée, qu'il soit conclu à titre gratuit ou à titre onéreux (article 1128 - Code civil).

2. L'intervention d'un tiers visant:

a) à provoquer les parents ou l'un d'eux à abandonner leur enfant né ou à naître,
b) à faire souscrire par les futurs parents ou l'un d'eux, un acte par lequel ils s'engagent à abandonner l'enfant à naitre, à détenir un tel acte ou à en faire usage,
c) à apporter, dans un esprit de lucre, son entremise pour faire recueillir ou adopter un enfant, constitue un délit sanctionné par l'article 353-1 - Code pénal.

A supposer qu'un tel délit ne soit pas constitué, compte tenu des circonstances de chaque espèce, le seul procédé juridiquement valable pour réaliser une cession d'enfant, si ce dernier est effectivement abandonné par la mère, est l'adoption. Or celle-ci est subordonnée:
1) à la remise de l'enfant au service de l'aide sociale s'il a moins de deux ans; (article 348-5 - Code civil),
2) en tout état de cause, à l'appréciation judiciaire de l'opportunité de l'adoption dans l'intérêt de l'enfant.

En conséquence, le procédé de la maternité par substitution est illicite par son objet et sa cause. Il réalise en outre une fraude à la loi sur l'adoption.

II Les problèmes de filiation

On peut imaginer toutes sortes de situations selon l'attitude adoptée par la mère ou le couple et selon la situation matrimoniale de la mère et du couple.

1. Le procédé imaginé par les associations constituées à cette fin, ou par de simples particuliers, **ne peut être efficace que si :**

a) l'exécution volontaire de l'accord par les deux parties ne suscite aucune difficulté,
b) le juge prononce l'adoption.

Même dans un tel cas, ce procédé peut paraître discutable car il repose sur des bases contestées.

En effet:
a) l'accouchement de la mère sans révélation de son identité, qu'admet le Code de la famille et de l'aide sociale, est une particularité du Droit français, qu'un courant important conteste au nom du droit de l'enfant à la connaissance de ses origines,
b) la reconnaissance de l'enfant par son père, nécessaire pour établir la paternité, implique, si elle a lieu avant la naissance, la désignation de la mère. Le secret ne pour-

ra pas être gardé quant à la filiation maternelle. Juridiquement, l'enfant est un enfant naturel du père (adultérin, si le père est marié); la reconnaissance est irrévocable sauf contestation judiciaire de sa véracité, si l'enfant n'est pas biologiquement celui de l'auteur de la reconnaissance. Si bien que, au cas où la mère refuse de remettre l'enfant, par ailleurs reconnu par son père, la filiation paternelle naturelle sera définitivement établie et l'adoption sera impossible, faute d'un abandon maternel.

2. Aux cas ou le montage imaginé ne fonctionne pas il faut distinguer plusieurs hypothèses:

a) LA FEMME STÉRILE DÉCLARE À L'ÉTAT CIVIL L'ENFANT COMME NÉ D'ELLE (ce qui suppose que la mère véritable ne revendique pas l'enfant) afin d'éviter les aléas de la procédure d'adoption; il y a alors "supposition d'enfant", crime puni par l'article 345 - Code pénal (réclusion criminelle à temps 5 à 10 ans).

b) LA MERE VÉRITABLE REFUSE DE REMETTRE L'ENFANT
Elle en a le droit, nul ne pouvant la contraindre à l'abandon. Même si elle accouche sans révélation de son identité, elle peut toujours établir sa maternité tant que l'enfant n'a pas été placé en vue de l'adoption, et ce placement ne peut être effectué tant que court le délai de rétractation de l'abandon.

Dans un tel cas, *la mère, si elle est célibataire,* est totalement libre de reconnaître cet enfant comme le sien et elle detient sur lui la plénitude de l'autorité parentale.

Si la mère est mariée, l'enfant sera l'objet d'un conflit de paternité entre le mari de la mère, juridiquement présumé être le père, et le père véritable si ce dernier a effectivement reconnu l'enfant. La solution d'un tel conflit peut être extrêmement complexe en droit si le mari de la mère ne désavoue pas l'enfant dans les 6 mois de la naissance.

Si la mère et son mari décident de garder l'enfant, la reconnaissance d'enfant naturel par le véritable père sera considérée comme nulle (article 334-9 - Code civil).

A supposer qu'une action en justice soit ouverte en vue de faire trancher le conflit de paternité, la solution dépendra de la preuve de la paternité biologique. La validité de la reconnaissance d'enfant naturel, contestable par tout intéressé, suppose que l'enfant soit bien celui de l'homme par lequel la mère a été inséminée.

Si la mère a, pendant la période légale de la conception, des rapports avec d'autres individus, elle pourra toujours prétendre que l'enfant doit être rattaché à un autre homme en contestant la reconnaissance.

c) LE COUPLE DONT LA FEMME EST STÉRILE N'EST PAS MARIÉ.
Lorsque la maternité par substitution est prétendue au profit d'un couple de concubins, l'adoption plénière de l'enfant par la femme stérile est possible, mais elle aura pour effet d'entraîner la rupture des liens de filiation à l'égard du père concubin, car il ne peut s'agir ici de l'adoption de l'enfant du conjoint, qui seule maintient des liens de filiation envers ce dernier (article 356 - Code civil).

De plus, si l'enfant n'est pas celui du concubin, l'adoption par le couple non marié est impossible, nul ne pouvant être adopté par plusieurs personnes si ce n'est par deux époux (article 346 - Code civil).

d) LES SOLUTIONS SONT LES MEMES EN CAS DE "DON" OU "PRET D'UTÉRUS" par une femme au profit d'une mère génétique, si l'embryon conçu à partir de l'ovule d'une femme A est implanté chez une femme B s'engageant à rendre l'enfant à sa naissance. Le Droit civil ne connaît qu'une seule mère, la femme qui accouche. On n' a jamais imaginé que celle qui accouche ne soit pas en même temps la mère génétique. Faut-il le faire si la possibilité technique est ouverte ? L'adage "*materna semper certa est*" n'a pas une valeur seulement juridique, mais une valeur psychologique et sociale, qu'on ne saurait ébranler sans la plus grande circonspection.

Mots clés

Commercialisation du corps humain - Débat - Etablissement agréé - Fécondation in vitro - Insémination artificielle - Mère de substitution - PMA - Société - Stérilité.
Contrat - Donneur de sperme - Donneuse d'ovule - Droit à l'enfant - Droits de l'enfant - Embryon surnuméraire - Enfant abandonné - Filiation légitime - Personne potentielle - Recherche sur l'embryon - Statut de l'embryon

Avis sur les registres médicaux pour études épidémiologiques et de prévention. Rapport.

N° 4 — 6 mai 1985

Avis

Le Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé, saisi par le Président de la Commission nationale des cancers, des problèmes éthiques posés par les registres des cancers, estime que les problèmes posés ne constituent qu'un cas particulier des problèmes généraux que soulèvent le recueil et l'utilisation, au moyen de registres et de fichiers informatisés, de renseignements nominatifs recueillis pour des raisons biologiques et médicales. Ces problèmes doivent être envisagés dans leur ensemble.

Leur examen est commandé par le souci de combiner deux ordres de considérations :

- D'une part le respect de la personne humaine, qui peut être menacée dans ses libertés si elle se trouve enfermée dans son passé individuel et familial par les renseignements accumulés et traités ;

- D'autre part la nécessité, non seulement de ne pas entraver mais de favoriser les progrès de la médecine, grâce aux nouvelles possibilités qu'ouvre l'informatique.

De même, si la solution des problèmes posés est recherchée en fonction de l'état actuel des connaissances, des relations entre les personnes concernées et les praticiens, de l'opinion et de la déontologie, elle doit aussi tenir compte des progrès souhaitables de la recherche médicale, de l'informatique elle-même et de l'évolution des mœurs.

Le Comité consultatif national d'éthique propose les solutions suivantes :

1 - La collecte et le traitement des informations nominatives, qui ont pour objet la recherche épidémiologique, et l'espoir d'une meilleure prévention médicale individuelle ou collective, doivent être subordonnés aux conditions suivantes :

• garanties tendant à éviter que les personnes concernées ne se voient atteintes dans leurs libertés, du fait de la connaissance, par des tiers, d'éléments d'information issus de cette collecte et de ce traitement.

• garantie concernant une éventuelle dérogation, très limitée, à l'article 378 du Code Pénal, fondement du secret médical.

Le Comité envisagerait, mais seulement au cas où cela s'avérerait indispensable, un addendum où serait précisé que, pour les recherches épidémiologiques impliquant des enregistrements informatisés, le secret médical peut être partagé aux conditions suivantes : le médecin traitant seul, après avoir eu l'accord de son malade informé, peut communiquer des renseignements aux médecins responsables d'un organisme agréé en vue de recherches épidémiologiques entreprises pour améliorer l'état sanitaire collectif et individuel et d'actions préventives corrélatives. Les organismes et établissements habilités sont donc tenus de désigner un médecin responsable du respect du secret des informations transmises.

• La collecte et le traitement des informations médicales doivent être réservés à des organismes, en nombre limité, agréés par l'autorité publique après avis d'un Comité d'éthique.
Au préalable, celui-ci :
- se serait assuré que les recherches ou les actions préventives, en vue desquelles la collecte et le traitement des informations sont envisagés, justifient cette collecte et ce traitement, compte-tenu tant de l'intérêt des personnes indviduellement concernées que de l'intérêt public en général ;
- aurait vérifié que les conditions dans lesquelles se ferait la collecte des renseignements sont satisfaisantes.

2- La collecte et le traitement des informations médicales nominatives doivent être opérés en conformité de toutes les dispositions de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 sur l'Informatique, les fichiers et les libertés.

Notamment, les informations ne peuvent être adressées aux organismes agréés qu'avec l'accord préalable des personnes concernées, dûment averties dans les conditions définies par l'article 27 de la loi, que des renseignements nominatifs les concernant sont adressés à un organisme agréé. S'il s'agit d'incapables, l'accord écrit de leur représentant légal devrait être exigé.

La Commission nationale de l'informatique et des libertés devra prescrire toutes les dispositions techniques nécessaires pour garantir strictement le secret des informations recueillies et traitées, et, au regard des tiers, l'anonymat de ces informations.

3- Des dispositions législatives doivent intervenir :

• pour déroger, si n'était pas admise, en l'espèce, la possibilité du secret partagé, à la règle en vigueur n'autorisant la communication d'informations médicales nominatives qu'entre praticiens associés au traitement d'un même patient, et définir les conditions de la transmission de telles informations aux organismes agréés (voir suggestions faites au 3e alinéa du paragraphe 1, et au 3e alinéa du paragraphe 2 du présent avis) :

• pour réserver l'accès aux informations collectées et traitées, d'une part, aux médecins expressément autorisés à cette fin par les personnes concernées, d'autre part, aux médecins poursuivant des recherches scientifiques ou appelés à exercer une action préventive ou individuelle, tous également tenus au secret professionnel,

• pour interdire à tous tiers, à toute personne physique ou morale, publique ou privée, notamment à tout employeur ou tout assureur, de réclamer aux personnes intéressées elles-mêmes la production d'informations collectées ou traitées par les organismes agréés,

• pour définir les conditions dans lesquelles serait possible l'accès aux informations collectées ou traitées, après le décès des personnes concernées.

4- Les intéressés, avertis par leurs médecins traitants des risques qu'ils peuvent courir et des moyens d'y parer, doivent conserver l'entière liberté de tirer les conséquences de cet avertissement.

Il ne doit en être autrement que lorsque la Loi l'impose expressément.

5- Afin d'assurer que la collecte et le traitement des informations nominatives par les organismes agréés soient mis en œuvre dans des conditions morales répondant à la confiance des intéressés et dans les meilleures conditions techniques, il est nécessaire et urgent :

• de former les praticiens à la recherche et à la communication des données sous une forme permettant leur enregistrement informatisé, et leur rapprochement avec des données provenant d'autres sources,

• de sensibiliser les praticiens à l'importance de leur rôle, et au respect des lois, notamment en ce qu'elles protègent les droits et libertés individuels, qu'il s'agisse de médecins exerçant en ville ou à l'hôpital, de responsables des laboratoires d'analyses, de praticiens des diverses professions médicales et paramédicales, ainsi que, et plus spécialement encore, des médecins qui assument la responsabilité des organismes agréés ;

• que l'orientation pédagogique encourage et développe la formation d'un corps de médecins épidémiologistes qui à l'heure présente, fait gravement et malheureusement défaut.

• d'entreprendre et de poursuivre un effort prolongé d'éducation de l'opinion pour lui faire percevoir l'intérêt que présente pour chacun et pour tous, le développement des registres ;

• de provoquer, dans une première étape, la collecte et le traitement des informations nominatives relatives à certaines maladies ou affections déterminées après avis d'un Comité d'éthique, et à certains secteurs géographiques ou professionnels.

Rapport

Le Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé a été saisi par le Président de la Commission nationale des cancers, des problèmes que posent, en France, les “registres du cancer”. La Commission nationale des cancers a adressé au Ministre de la Santé deux rapports, l'un concernant les problèmes propres aux registres du cancer, l'autre tentant de définir une politique nationale des registres.

Le Comité a estimé que les problèmes posés à l'occasion des registres du cancer ne constituent qu'un cas particulier des problèmes généraux que soulèvent le recueil et l'utilisation de renseignements nominatifs de caractère médical ou médico-social relatifs à des affections de toute nature, et que ces problèmes doivent être envisagés dans leur ensemble.

Par ailleurs, le Comité national consultatif souligne, comme il l'a déjà fait antérieurement, que ce rapport doit tenir le plus grand compte des particularités qu'ont toujours aujourd'hui, dans notre pays et dans la majorité des cas, les relations entre les malades et leurs médecins, relations qui supposent presque toujours la discrétion. Plus généralement, ce rapport tient compte de la déontologie médicale en son état actuel, étant entendu que nombre des thèmes qu'aborde le Comité évolueront, et qu'il faudra sans doute, à l'avenir, repenser les réflexions qu'ils suscitent présentement.

Les objectifs

Le problème dit des “registres “ est celui du recueil, du traitement et de l’utilisation de renseignements concernant des maladies de toute nature, à des fins multiples.

L’objectif essentiel est la recherche épidémiologique. Celle-ci tend à identifier les divers facteurs, physiques, chimiques, biologiques et sociaux, pouvant contribuer à l’apparition et à l’évolution d’une maladie. Il s’agit donc de recueillir, sur chaque cas, des renseignements provenant de sources diverses, d’abord et surtout des médecins traitants, mais aussi des laboratoires d’analyses, éventuellement de l’entourage des patients, des médecins des services de prévention (protection maternelle et infantile, hygiène scolaire et universitaire, médecins du travail), voire de travailleurs sociaux. Ces renseignements portent sur la personne en cause et son environnement familial ou professionnel.

Les renseignements recueillis doivent être nécessairement nominatifs, pour éviter les “ doublons “, préciser l’évolution de la maladie, en connaître le cours jusqu’à son terme, relier informations médicales et informations sociales, et mettre en évidence toutes les corrélations possibles, pour enfin apprécier l’efficacité des actions de dépistage ou de prévention.

Il en va d’autant plus ainsi, qu’à l’objectif de recherches épidémiologiques s’ajoute un objectif de prévention, sous un double aspect.

En premier lieu, les renseignements recueillis et traités pourraient permettre de dégager l’étiologie de la maladie et d’exercer une action préventive de caractère collectif (par exemple modifications de l’environnement, possibles vaccinations ou désinfections).

En second lieu, le traitement des renseignements recueillis de diverses origines pour un même patient ou pour une même famille pourrait aussi permettre de dégager des risques auxquels chacun peut être plus particulièrement exposé. Averti de ces résultats, le médecin traitant pourrait entreprendre une action préventive individualisée tendant à éviter la survenance du risque.

La mise en œuvre de telles recherches, au demeurant très souhaitables, est aujourd’hui facilitée par le développement de l’informatique. Les ordinateurs sont en mesure d’emmagasiner les renseignements nécessaires, de les “ traiter “, de les rapprocher, et de tirer de ces rapprochements des conclusions, à la fois d’ordre général et de caractère individuel.

Le jour est proche où beaucoup de praticiens disposeront d’ordinateurs ou de terminaux d’ordinateurs leur permettant la tenue plus aisée de leurs fichiers médicaux et l’accès aux renseignements contenus dans les mémoires d’ordinateurs collectifs, fournissant des informations qui faciliteront le diagnostic et la thérapeutique.

Ces perspectives soulignent, et l’ampleur des problèmes posés, et l’importance des intérêts en présence.

C’est, d’un côté, l’ouverture de nouvelles possibilités, presque indéfinies, pour la médecine praticienne et la mise en œuvre des politiques de santé en général.

C’est, d’un autre côté, le risque d’enfermer les personnes concernées par les renseignements accumulés et traités, dans leur passé personnel et familial. C’est le risque de menacer ainsi leur liberté individuelle, risque auquel a tenté de parer le législateur par la Loi du 6 janvier 1978 relative à l’Informatique, aux fichiers et aux libertés.

Il apparaît donc, que si les “ registres “ posent des problèmes d’éthique, relevant de la compétence du Comité national consultatif d’éthique pour les sciences de la vie et de

la santé, ces problèmes concernent également la défense des libertés confiée par la loi à la Commission nationale de l'informatique et des libertés, ainsi d'ailleurs que la déontologie des praticiens, dont le respect est assuré principalement par les Conseils de l'Ordre des diverses professions médicales et paramédicales.

C'est la raison pour laquelle l'étude des problèmes des registres a été entreprise par le Comité national consultatif d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé, en contact étroit avec la Commission nationale de l'informatique et des libertés et le Conseil national de l'Ordre des médecins. Les travaux ainsi poursuivis en commun ont permis d'aboutir à un certain nombre d'observations et de propositions dont seules sont exposées dans le présent rapport celles qui entrent directement ou indirectement dans la compétence du Comité national consultatif d'éthique.

La situation actuelle

A l'heure actuelle, des "registres" ont été organisés et fonctionnent, au gré des initiatives locales, suivant des formules variées, aussi bien sous l'angle juridique ou administratif, que quant aux méthodes adoptées pour leur gestion.

Pour s'en tenir aux seuls registres du cancer, pris pour exemple, les registres existants fonctionnent dans le cadre :
- soit de centres régionaux de lutte contre le cancer (Caen, Toulouse),
- soit de centres hospitaliers et universitaires (Besançon, Caen, Dijon),
- soit d'associations de la loi du 1er juillet 1901 constituées spécialement à cet effet (Isère, Haute-Garonne, Dijon),
- soit d'un Institut d'hygiène dépendant de la Faculté de médecine (Strasbourg),
- soit d'un Observatoire régional de la santé (Hérault),
- soit du Service commun N° 17 de l'INSERM.

Certains concernent l'ensemble des cancers, d'autres certains types de cancers seulement.

Chaque organisme a ses méthodes de recueil d'informations, et les sources de celles-ci varient également de l'un à l'autre (secteur privé, centres hospitaliers, caisses d'assurance maladie, laboratoires d'anatomo-pathologie).

Il n'existe pas, semble-t-il, à l'heure actuelle, de connexions organisées entre les divers registres.

Ce foisonnement et cette variété, qui se retrouvent sans doute pour les registres concernant d'autres maladies, ne sont pas en eux-mêmes critiquables, et permettent des expériences diverses et des comparaisons fécondes.

Il n'importe pas moins, cependant, de rechercher des formules qui, à la fois, présentent le maximum d'efficacité et aussi le maximum de garanties sur le plan éthique pour les personnes concernées.

Les problèmes éthiques

Les problèmes éthiques et juridiques posés par les "registres" sont principalement de deux ordres :
1) Garantir le respect du secret médical.
2) Garantir que les informations enregistrées et traitées le sont avec l'accord des personnes concernées.

Le secret médical

Le secret médical est, à la fois, un principe éthique fondamental, commun à toutes les professions médicales et paramédicales, et une règle juridique précise et sanctionnée par l'article 378 du Code pénal.

Il est mis en cause, en premier lieu, par le recueil des informations. Celles-ci, dans la mesure où elles ont un caractère médical, ce qui est le cas pour l'essentiel, sont couvertes par le secret. Elles ne peuvent donc être révélées à aucun tiers. Or, il s'est avéré que les informations reçues par les registres du cancer provenaient le plus souvent de laboratoires d'anatomo-pathologie. Des doutes sérieux ont été émis sur la possibilité, pour les responsables des laboratoires, de communiquer des renseignements nominatifs aux organismes tenant les registres. Et, en fait, les laboratoires ont, en général, cessé cette communication, privant ainsi les registres de l'essentiel de leur matière première.

Le problème est donc de savoir si, et à quelles conditions, des praticiens peuvent fournir des informations nominatives aux organismes habilités à tenir un “registre”. Le même problème se poserait pour les travailleurs sociaux, tenus eux aussi au secret professionnel.

Par qui doit être assurée la tenue des registres ?

Or, l'on sait que le secret médical est entendu de manière particulièrement stricte, et qu'il en va largement de même pour le secret professionnel des travailleurs sociaux. Ce secret n'est toutefois pas opposable à la personne intéressée elle-même. D'autre part, et bien que la jurisprudence ne soit pas explicite à cet égard, il est généralement admis que le secret peut être partagé entre praticiens participant au traitement d'une même personne. Ce partage du secret s'impose d'autant plus que la règle du secret est prévue, non dans l'intérêt des professionnels, mais uniquement dans l'intérêt des personnes concernées, et que le partage est ici une condition de l'efficacité du traitement. L'on doit donc se demander s'il peut y avoir secret partagé, au regard d'informations concernant une personne déterminée, entre le praticien traitant cette personne et un médecin épidémiologiste représentant l'organisme tenant un “registre”, cet épidémiologiste tenu évidemment, lui aussi, au secret médical.

Dans le cadre du principe qui vient d'être rappelé, la réponse est négative si l'organisme qui tient le registre destine celui-ci exclusivement à des recherches épidémiologiques. L'on peut, en revanche, hésiter lorsque le registre peut être, et est en fait, utilisé à des fins de prévention individualisée ou pour aider les praticiens dans leurs fonctions de diagnostic et de thérapeutique. Dans cette hypothèse, en effet, les informations enregistrées peuvent être utilisées, et le sont en fait souvent, pour le traitement des personnes qui font l'objet de ces informations. L'organisme responsable du registre agit alors comme un consultant, et le partage du secret pourrait, semble-t-il, être admis.

La reconnaissance d'un tel rôle au registre serait d'autant plus souhaitable qu'elle serait, pour les praticiens, une incitation à fournir les informations destinées à alimenter le registre, puisque le service ainsi rendu trouverait une contrepartie dans le concours que le registre apporterait à ces professionnels dans leur rôle de prévention, de diagnostic et de thérapeutique.

L'on concevrait mal, d'ailleurs, que les responsables d'un registre, constatant, d'après les informations recueillies sur un patient, que des doutes existent sur le diagnostic ou sur la validité d'une thérapeutique, n'attirent pas l'attention du médecin traitant sur ces constatations. Il est même permis de se demander si une telle abstention n'engagerait pas leur responsabilité pour “non-assistance à personne en danger”.

Si la possibilité du “secret partagé” pouvait être admise, il serait opportun de le faire confirmer par un avis du Conseil d'Etat. Mais comme l'hésitation est possible en l'absence de jurisprudence formelle, il serait prudent de faire consacrer la règle par une disposition législative prévoyant qu'en vue d'enregistrements informatisés le secret professionnel ne fait pas obstacle à la transmission par des praticiens et tra-

vailleurs sociaux, tous tenus par ce secret et avec l'accord du patient dûment averti, d'informations aux médecins épidémiologistes responsables des organismes agréés pour la tenue de registres, sous réserve de prescriptions précises destinées à garantir le caractère confidentiel et le secret absolu des informations enregistrées.

L'accord des personnes concernées

La loi du 6 janvier 1978 relative à l'Informatique, aux fichiers et aux libertés dispose :

Article 26 : Toute personne physique a le droit de s'opposer, pour des raisons légitimes, à ce que les informations nominatives la concernant fassent l'objet d'un traitement...

Article 27 : Les personnes auprès desquelles sont recueillies des informations nominatives doivent être informées :
- du caractère obligatoire ou facultatif des réponses ;
- des conséquences à leur égard d'un défaut de réponse ;
- des personnes physiques ou morales destinataires des informations ;
- de l'existence d'un droit d'accès et de rectification...

Article 34 : Toute personne justifiant de son identité a le droit d'interroger les services ou organismes chargés de mettre en œuvre des traitements automatisés... en vue de savoir si ces traitements portent sur des informations nominatives la concernant et, le cas échéant, d'en obtenir communication.

Article 35 : Le titulaire du droit d'accès peut obtenir communication des informations le concernant...

Article 36 : Le titulaire du droit d'accès peut exiger que soient modifiées, complétées, clarifiées, mises à jour ou effacées des informations le concernant qui seraient inexactes, incomplètes, équivoques, ou périmées...

En cas de contestation, la charge de la preuve incombe au service auprès duquel est exercé le droit d'accès sauf lorsqu'il est établi que les informations contestées ont été communiquées par la personne concernée ou avec son accord ...

Article 40 : Lorsque l'exercice du droit d'accès s'applique à des informations à caractère médical, celles-ci ne peuvent être communiquées à l'intéressé que par l'intermédiaire d'un médecin qu'il désigne à cet effet. "

Les règles ainsi posées constituent les dispositions fondamentales de la loi du 6 janvier 1978 et les garanties essentielles que le législateur a entendu donner aux personnes physiques contre les atteintes pouvant résulter, pour leurs libertés, de l'utilisation de l'informatique.

Il en résulte que des informations de caractère médical ou social destinées à un "registre" médical ne peuvent être transmises à l'organisme agréé pour recueillir et traiter ces informations qu'avec l'accord de la personne concernée et que celle-ci peut à tout moment en demander communication, pour ce qui est des informations médicales, par l'intermédiaire d'un médecin de son choix.

Or, chacun sait que la communication, à un malade, d'informations exactes et complètes sur le mal dont il est atteint est souvent inopportune. Le code de déontologie médicale (Décret du 28 juin 1979) dispose d'ailleurs expressément dans son article 42 : "Pour des raisons légitimes que le médecin apprécie en conscience, un malade peut être laissé dans l'ignorance d'un diagnostic ou d'un pronostic grave. Un pronostic fatal ne doit être révélé qu'avec la plus grande circonspection, mais la famille doit générale-

ment en être prévenue, à moins que le malade ait préalablement interdit cette révélation, ou désigné les tiers auxquels elle doit être faite."

Si l'on peut, dans l'abstrait, regretter que les individus ne soient pas toujours en mesure d'assumer la responsabilité de leur état et de leur destin, il faut convenir, d'une part, que des raisons d'humanité peuvent conduire à ne pas révéler à un patient qu'il est atteint d'un mal incurable, d'autre part, que l'attitude générale de l'opinion en France condamnerait bien souvent une telle révélation. Tel est le cas, en fait, pour de nombreuses formes de cancer, peut-être plus encore pour certaines maladies génétiques pour lesquelles n'existe aucune thérapeutique connue.

C'est pourquoi la Commission nationale des cancers demande l'intervention d'une disposition législative autorisant, dans un pareil cas, les praticiens à communiquer à l'organisme tenant un registre des informations sans l'accord de l'intéressé.

Malgré la valeur des arguments présentés en ce sens, il ne paraît pas possible d'accéder à cette demande, car une telle disposition, qu'on le veuille ou non, remettrait en cause les bases mêmes de la loi du 6 janvier 1978, et la brèche causée aux dispositions de cette loi pourrait avoir des répercussions imprévisibles.

Le Consentement, que donneraient les malades, supposerait donc que ceux-ci sont informés, dans les conditions définies par l'article 27 de la loi du 6 janvier 1978, que des renseignements nominatifs les concernant sont adressés par le médecin à un organisme agréé. Nous percevons très bien, et le regrettons, que si ces refus étaient nombreux, les données statistiques se dégageant des registres pourraient s'en trouver faussées. Mais de toute façon, il nous semble exclu que l'on puisse donner un caractère obligatoire à l'informatisation de renseignements médicaux nominatifs, même pour une seule maladie, le cancer par exemple.

Il n'y aurait aucun moyen d'assurer effectivement le respect de cette obligation et l'expérience des pays étrangers qui ont tenté d'édicter une telle obligation a toujours abouti à un échec.

Le résultat souhaité ne peut être atteint que progressivement, par un effort continu d'éducation de l'opinion comme des praticiens.

A cet égard, on peut penser que beaucoup de praticiens, la plupart sans doute dans un avenir plus ou moins proche, soient conduits à enregistrer sur un ordinateur les informations recueillies auprès de leurs malades. Ils seront donc tenus de leur demander leur accord pour cet enregistrement et ceci deviendra une formalité que les intéressés accepteront sans difficulté s'ils ont confiance dans le praticien qu'ils consultent.

C'est dans ce climat de confiance, compte tenu d'une familiarisation plus développée avec les enregistrements informatisés, que les malades pourraient donner à leurs médecins l'accord écrit comportant la possibilité de communiquer les informations à un organisme agréé tenu d'observer un strict secret médical et auquel les intéressés auraient accès dans les conditions définies par la loi du 6 janvier 1978.

Cet accord concernerait une situation médicale déterminée, étant entendu qu'il devrait être renouvelé par l'intéressé s'il était question ultérieurement d'une affection autre que celle retenue au préalable.

Cette pratique, en s'implantant progressivement, devrait habituer l'ensemble de la population à une utilisation de plus en plus généralisée de l'informatique pour les études épidémiologiques et les besoins de la prévention.

Il serait sans doute opportun de demander l'avis du Conseil d'État sur la compatibilité de la formule suggérée avec les dispositions de la loi du 6 janvier 1978. Dans le cas où

la réponse serait négative, parce que l'information donnée initialement au patient serait considérée comme insuffisamment complète, il n'y aurait d'autre solution que l'intervention d'une disposition législative, ajoutant à l'article 27 de la Loi un alinéa nouveau. Cet alinéa préciserait que, par dérogation aux dispositions dudit article, le médecin traitant qui apprécierait en conscience que, pour des raisons légitimes, un patient doit être laissé dans l'ignorance d'un diagnostic ou d'un pronostic grave, peut transmettre des renseignements médicaux nominatifs concernant ce patient à un organisme agréé pour la tenue des registres sans en informer préalablement l'intéressé.

Les garanties

Qu'il s'agisse du secret médical ou de l'accord des intéressés, le succès de la formule des registres repose largement sur les garanties qui seraient données aux intéressés et à la confiance que ceux-ci feraient aux responsables des organismes agréés pour la collecte et le traitement des informations.
Ces garanties devraient résulter :

1) De l'agrément donné aux organismes compétents et de l'autorité scientifique et morale des responsables de ces organismes.

2) De la stricte application des dispositions de la loi du 6 janvier 1978 sur l'informatique, les fichiers et les libertés.

3) Des dispositions techniques que la Commission nationale de l'informatique et des libertés sera amenée à édicter pour garantir le secret des informations recueillies et traitées et, au regard des tiers, l'anonymat des informations.

4) De dispositions législatives complémentaires tendant :

• à réserver l'accès aux informations collectées et traitées, d'une part, aux médecins expressément autorisés à cette fin par les personnes intéressées, d'autre part, aux praticiens poursuivant des recherches scientifiques ou appelés à exercer une action préventive, collective ou individualisée, tous également tenus au secret professionnel ;
• à interdire à tout tiers, notamment à toute administration, publique ou privée, à tout employeur, à tout assureur, de réclamer aux personnes intéressées elles-mêmes la production d'informations collectées ou traitées par les organismes agréés ;
• à définir les conditions dans lesquelles serait possible l'accès aux informations collectées ou traitées, après le décès des personnes concernées.

5) De l'exclusion de tout effet contraignant, pour les intéressés, de la communication par un médecin, même chargé d'un rôle de prévention, d'indications issues des informations collectées et traitées. Les intéressés, avertis par leur médecin traitant des risques qu'ils peuvent courir et des moyens d'y parer, devraient conserver l'entière liberté de tirer les conséquences de cet avertissement. Il ne devrait en être autrement que lorsque la Loi l'impose expressément, par exemple lorsqu'elle a institué une vaccination obligatoire. La liberté et les responsabilités de chacun doivent l'emporter, sauf en présence d'un intérêt supérieur expressément reconnu.

Mise en œuvre des registres

Afin d'assurer que la collecte et le traitement des informations médicales nominatives par les organismes agréés soient mis en œuvre dans les meilleures conditions techniques et dans des conditions morales appelant la confiance des intéressés, il importe de former les praticiens à la recherche et à la communication des données sous une forme permettant leur enregistrement par un ordinateur et leur rapprochement avec des données provenant d'autres sources, comme de sensibiliser les praticiens à

l'importance de leur rôle en la matière, qu'il s'agisse des médecins exerçant en ville ou à l'hôpital, des responsables des laboratoires d'analyses, des praticiens des diverses professions médicales et paramédicales, des travailleurs sociaux, et, bien entendu, plus spécialement des responsables des organismes agréés. Pour la bonne conduite des recherches épidémiologiques, il est urgent que les Pouvoirs publics se soucient de la formation d'un corps de médecins épidémiologistes.

Il n'importe pas moins d'entreprendre et de poursuivre un effort prolongé d'éducation de l'opinion pour lui faire percevoir l'intérêt que présente, pour chacun et pour tous, le développement des registres.

Sans doute serait-il souhaitable, dans une première étape, de provoquer la collecte et le traitement des informations médicales nominatives relatives à certaines maladies ou affections, déterminées après avis d'un Comité d'éthique, et à certains secteurs géographiques ou professionnels.

Mots clés

Avis de comité d'éthique - Cancer - CNIL - Consentement éclairé - Enseignement médical - Epidémiologie - Etablissement agréé - Fichier informatisé - Médecine préventive - Registre médical - Respect de la personne humaine et droits de l'homme - Secret médical.
Assurance - Consentement d'une tierce personne - Emploi - Législation - Personne juridiquement incompétente - Recherche biomédicale - Société.

Avis sur les problèmes posés par le diagnostic prénatal et périnatal. Rapport.

N°5 **13 Mai 1985**

Avis

Les malformations congénitales et les maladies héréditaires représentent, dans les pays industrialisés, une des premières causes de mortalité et de morbidité pendant l'enfance ; elles sont un malheur pour l'individu, une épreuve affective et un fardeau économique pour les familles et pour la société.

Les progrès de la médecine sont importants et rapides dans la compréhension du mécanisme de ces désordres. Depuis une dizaine d'années diverses techniques permettent le diagnostic prénatal d'un nombre important et croissant de ces anomalies. Ces techniques sont pleines d'espoir pour les parents qui, ayant déjà eu des enfants atteints d'anomalies, ou se sachant porteurs d'un risque de maladies héréditaires pour leur descendance, auraient renoncé à avoir des enfants : lorsqu'il permet de conclure à l'absence d'anomalie, le diagnostic prénatal est donc de nature à lever les angoisses des parents désireux d'avoir un enfant.

En revanche, le diagnostic prénatal peut aussi révéler l'existence d'anomalies qui sont actuellement hors d'atteinte des ressources thérapeutiques. En effet, les progrès de la médecine ne lui permettent pas encore de guérir bon nombre des affections héréditaires ; tout au plus, autorisent-ils une faible prolongation de la durée de la vie avec une amélioration limitée de sa qualité.

L'écart existant entre les méthodes de diagnostic et les moyens thérapeutiques peut faire craindre que le recours fréquent au diagnostic prénatal ne renforce le phénomène social de rejet des sujets considérés comme anormaux et ne rende encore plus intolérable la moindre anomalie du fœtus ou de l'enfant.

Au niveau individuel, le diagnostic prénatal confronte les parents et le médecin à la question redoutable du recours à l'interruption volontaire de grossesse.

L'application du diagnostic prénatal des anomalies génétiques du fœtus est donc étroitement liée aux problèmes moraux posés par l'interruption de grossesse.

La décision à prendre, c'est-à-dire le choix entre l'interruption volontaire de grossesse et la naissance d'un enfant plus ou moins profondément handicapé, met en cause la conception que chacun se fait de la vie et de la personne humaine.

La décision de poursuivre ou d'interrompre la grossesse appartient en dernier ressort aux parents en vertu de la loi. “Ainsi se trouve écarté le risque d'un eugénisme collectif”. Cette décision doit prendre en considération un ensemble d'éléments de droit et de fait. En droit, aux termes de la loi du 17 janvier 1975, constitue un motif d'interruption de la grossesse, l'existence d'une “forte probabilité que l'enfant à naître soit

atteint d'une affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic". Cette définition est à confronter aux situations de fait dont l'appréciation doit combiner quatre éléments : le degré de certitude du diagnostic, la gravité de l'affection encourue, l'âge de l'apparition des troubles et l'efficacité du traitement.

Eu égard à l'extrême difficulté des situations auxquelles peuvent se trouver confrontés ceux qui ont recours au diagnostic prénatal et au caractère éthique des questions qu'ils peuvent se poser, le Comité national d'éthique estime nécessaire de formuler des recommandations relatives à l'utilisation et aux développement futurs des méthodes du diagnostic prénatal.

1. L'utilisation du diagnostic prénatal

Depuis une dizaine d'années, le développement du diagnostic prénatal a été essentiellement fondé sur des techniques biologiques très fiables (cytogénétique, biochimie) et leur application a été développée par des associations regroupant les responsables des centres de diagnostics, en accord avec les autorités responsables. Dans ce cadre, quelques dizaines de milliers de diagnostics ont été réalisés et, chaque année, une proportion croissante de couples appartenant à des groupes à risque bénéficient de ces diagnostics.

Depuis quelques années, les techniques de visualisation du fœtus par échographie ont ouvert de nouvelles possibilités de diagnostic dont la précision dépend de la qualité des appareillages et de l'expérience des praticiens les utilisant.

Pour conserver à ces diagnostics biologiques et échographiques la qualité de rigueur qu'ils ont pu déjà avoir, il est recommandé d'organiser des Centres agréés de diagnostic prénatal, qu'aucune décision d'interruption médicale de la grossesse ne puisse être prise sans une consultation préalable d'un tel Centre. Celui-ci devrait être multidisciplinaire, comporter au moins un médecin généticien biologiste et un spécialiste d'échographie fœtale et être associé à un ou des laboratoires de biologie pouvant pratiquer les examens nécessaires.

Sur le plan pratique, il est urgent de former des médecins et des personnels techniques dans ces disciplines.

Sur le plan juridique, la décision d'interruption médicale de la grossesse pour malformation congénitale ou maladie génétique devant, d'après la loi du 17 janvier 1975, comporter l'accord signé de deux médecins dont un expert près les tribunaux, il est recommandé que l'un au moins de ces signataires soit un médecin compétent dans ces domaines et appartenant à un Centre agréé. Les mêmes règles doivent être appliquées aux interruptions décidées après des diagnostics réalisés avant la 12e semaine de gestation.

La décision d'interruption de grossesse appartient aux parents dûment informés sur le résultat des examens. Il convient de prendre garde que l'information ne puisse être prise comme une pression exercée sur eux. Il ne saurait être fait grief aux parents de s'opposer au diagnostic prénatal ou à l'interruption de grossesse.

Enfin, afin d'éviter les utilisations médicalement injustifiées et les erreurs qui pourraient résulter de l'utilisation généralisée de "trousses" permettant le diagnostic du sexe ou de maladies génétiques dès la 9e semaine de gestation, il est recommandé d'appliquer à ces trousses de réactifs à portée génétique, une législation qui s'inspire des mêmes principes que celle qui s'applique à la mise sur le marché de nouveaux médicaments ou aux médicaments dangereux.

2. Développements du diagnostic prénatal

Compte tenu de l'espoir dont est porteur le diagnostic prénatal, de nouveaux développements sont souhaitables et prévisibles.

Les difficultés signalées ci-dessus conduisent à poursuivre avec la même prudence l'extension et la généralisation des nouvelles techniques.

C'est pourquoi il n'est souhaitable de favoriser le recours au diagnostic prénatal que dans les cas où la probabilité d'erreur de l'examen est suffisamment faible pour entraîner une certitude ou une quasi-certitude sur l'existence d'une anomalie génétique. Il est recommandé que les Pouvoirs publics n'encouragent le diagnostic prénatal en le finançant que dans ces hypothèses. Ce financement devrait permettre l'égal accès de tous à cette technique souvent très coûteuse.

Dans les cas où le diagnostic est fiable et la maladie fréquente et particulièrement grave, il peut être souhaitable d'encourager le développement des méthodes de diagnostic prénatal par des mesures générales : ainsi l'examen prénuptial ou prénatal pourrait, si les couples le souhaitent, comporter des analyses permettant de mieux préciser les facteurs de risque et éventuellement permettre le diagnostic des sujets porteurs de gènes de maladies récessives.

Un programme de santé publique comportant la collecte d'informations sur les hémoglobinopathies (drépanocytose et thalassémie) serait dès à présent possible dans certaines régions où elles sont fréquentes, ainsi que bientôt pour certaines maladies liées au sexe. Son extension pourrait être envisagée dès que possible au diagnostic d'autres maladies génétiques fréquentes, graves et sans thérapeutique efficace (par exemple la mucoviscidose) en tenant compte, notamment, du coût de tels examens.

3. Dépistage d'une prédisposition

Si le dépistage d'une prédisposition à certaines maladies, dont certaines sont relativement fréquentes et graves, pouvait être fait par des examens péri et post-natals, et peut-être dans quelques cas, par diagnostic prénatal, le Comité formule à son égard les mêmes recommandations, notamment concernant son financement, sa limitation aux maladies pour lesquelles on dispose de techniques assurant une certitude ou une quasi-certitude de dépister une prédisposition et où il existe une possibilité de traitement curatif ou palliatif efficace, s'il est appliqué précocement, et en tenant également compte de la fréquence et de la gravité de la maladie ainsi que du coût de l'examen. Enfin, le secret doit entourer les informations recueillies.

4. Les conséquences du diagnostic prénatal

Les maladies héréditaires qui sont aujourd'hui l'objet de diagnostics prénatals entraînent, en général, la mort des sujets atteints, avant l'âge de la reproduction.

Certains évoquent les conséquences dysgéniques des progrès médicaux qui empêcheraient le jeu normal de la "sélection naturelle" et accroîtraient le "fardeau génétique", d'autres s'élèvent contre l'eugénisme qui sous-tend une politique de santé dans le domaine de la génétique.

Toutes les études de génétique des populations montrent que, s'il est possible de réduire sensiblement la fréquence des naissances de sujets atteints de maladies héré-

ditaires, la médecine, dans son état actuel, ne peut pas sensiblement modifier le patrimoine génétique.

Les nouvelles possibilités offertes par les diagnostics prénatals utilisées à bon escient et avec réserve ne peuvent qu'être bénéfiques pour les malades, leurs familles et la population toute entière.

Rapport

Pendant des siècles, la médecine s'est préoccupée de soigner. Aujourd'hui, elle s'est donnée comme but ultime de prévenir la maladie plutôt que d'avoir à la guérir. Pour y parvenir il faut la prédire : ainsi est née la médecine de prédisposition, premier acte d'une médecine préventive.

Cette attitude n'est, cependant, pas nouvelle.
- Les médecins généticiens s'efforcent depuis plusieurs années de faire, in utero, le diagnostic des malformations ou des maladies héréditaires transmissibles.
- Et les Pouvoirs publics ont depuis longue date mis en œuvre des mesures collectives de prévention comme la vaccination.

Sur le plan éthique il s'est établi, dans une très large mesure, un consensus général sur les méthodes et les conseils des médecins généticiens.

Alors pourquoi ce renouveau d'intérêt pour ce domaine de la biomédecine ? Les faits nouveaux sont les suivants :

1. Par les nouvelles techniques de biologie moléculaire il est désormais possible de diagnostiquer in utero un certain nombre d'affections héréditaires très graves pour les individus touchés et leur famille. Cette méthode va certainement s'étendre rapidement à d'autres affections héréditaires dues à un défaut d'un seul gène.

2. Ce diagnostic peut, maintenant, être fait par un simple prélèvement par voie vaginale, d'un tout petit fragment de villosité placentaire contenant la molécule qui dicte le programme biologique héréditaire : l'ADN.
Ce prélèvement, s'il s'avérait sans danger pour le fœtus, pourrait être fait très précocement, dès la 10e semaine de gestation.

3. Les biologistes connaissent des “marqueurs” de prédisposition à certaines maladies héréditaires plus complexes car dues à la malencontreuse présence simultanée chez un même individu de plusieurs gènes dont la combinaison est néfaste. Par le dépistage des individus porteurs de ces marqueurs on peut espérer prévenir la maladie, ou la traiter précocement, et donc instituer une médecine préventive.

4. Parallèlement, la maîtrise de la fécondation conduit les couples à demander que cette régulation quantitative soit complétée par une meilleure prévention des handicaps sévères à la naissance. Ces démarches, parfois ces exigences, surviennent au moment où se répand la banalisation de l'IVG.

Il n'est pas inutile de souligner l'importance sociale de ces maladies, les souffrances et les drames qu'elles infligent à des individus ou à des familles.

Les buts à atteindre sont clairs :
- soulager encore davantage les malades,
- permettre à des couples qui s'abstiennent volontairement de procréer, de pouvoir le

faire dans de bonnes conditions, tout en :
- s'assurant de la qualité des soins et des conseils donnés,
- limitant les indications inutiles, abusives ou erronées de l'IVG,
- respectant le secret médical.

1. Les données

Pour plus de clarté, il faut distinguer :
a) les anomalies chromosomiques (exemple : mongolisme) et les malformations congénitales qui ne sont pas héréditaires mais qui peuvent être diagnostiquées in utero.

b) les maladies génétiques récessives ou dominantes liées ou non au sexe, dont beaucoup ne comportent que des traitements palliatifs (par exemple. : mucoviscidose, hémophilie, myopathie). Elles sont, le plus souvent, dues à l'altération d'un seul gène monogénique.

c) les maladies qui surviennent sur un terrain génétiquement prédisposé et qui ne se développent que lorsqu'un facteur d'environnement s'y surajoute (par exemple, diabète insulino-dépendant, sclérose en plaques, spondylarthrite ankylosante). Ce sont des maladies d'hérédité plus complexe impliquant le plus souvent plusieurs gènes (polygéniques).

A. Les méthodes d'examen

Depuis plusieurs décennies, les médecins généticiens ont développé toute une batterie de méthodes et d'examens :
- pour diagnostiquer l'atteinte in utero le plus précocement possible,
- pour détecter les adultes porteurs des gènes pathologiques à l'état hétérozygote (c'est-à-dire à une seule dose),
- et, plus récemment, pour dépister la susceptibilité des individus à la troisième catégorie de maladies, les maladies à hérédité complexe.

Les méthodes d'étude du fœtus se sont progressivement améliorées et permettent de faire précocement un bilan très complet de l'état de l'enfant a naître.

- *L'échographie* à ultra-sons permet une vision détaillée de la morphologie du fœtus, de sa mobilité, et ceci, dès la 12-13e semaine de gestation.
- *La fœtoscopie,* ou vision in situ, grâce à une sonde introduite à travers l'abdomen, permet de repérer des anomalies plus fines (ne se fait pratiquement plus).
- *L'amniocentèse*, ou prélèvement par ponctions d'un peu de liquide amniotique se fait au début de la 17e semaine. Elle permet de recueillir des cellules fœtales.
- *Le prélèvement* direct du sang fœtal, par ponction de la veine ombilicale exige des spécialistes parfaitement entraînés.
- *La choriocentèse*, ou prélèvement de trophoblaste provenant de villosités d'origine fœtale unissant l'enfant au placenta de sa mère, est encore en expérimentation. Elle permettrait de prélever des cellules fœtales dès la 8-l0e semaine de gestation et ceci par voie vaginale.

Les examens qui peuvent être pratiqués sur ce matériel fœtal sont multiples :
- Visualisation des chromosomes à la recherche des grandes anomalies comme celle du mongolisme (90 % des diagnostics).
- Etude biochimique des protéines (par exemple, hémoglobine ou divers enzymes).
- Etude biochimique des gènes grâce à la biologie moléculaire (détection ou simple repérage des gènes défectueux).

L'arsenal des techniques et des examens s'étend chaque chaque jour permettant de poser des diagnostics de certitude, de probabilité, ou parfois seulement de prédisposition.

Après la naissance, et chez l'adulte, certains de ces examens permettent, en particulier, de dépister les porteurs de gènes défectueux à l'état hétérozygote (c'est-à-dire situés sur l'un seulement des deux chromosomes homologues).

B. Les maladies diagnostiquées

Les progrès de la médecine ont conduit à une extraordinaire diminution de la mortalité des enfants dans les pays industrialisés (en particulier, les progrès dans la prévention et le traitement des maladies infectieuses).

Les deux premières catégories, citées plus haut, les malformations congénitales et les maladies génétiques, représentent maintenant, dans ces pays, une des causes les plus importantes de pathologie des enfants avec surtout :
- les maladies léthales avant l'âge de 20 ans, où la médecine reste sans traitement et où les soins n'ont pu aboutir qu'à une prolongation de la survie avec une médiocre qualité de vie ;
- les déficiences mentales profondes.

1. LES ANOMALIES CHROMOSOMIQUES

La trisomie 21 ou mongolisme (1 enfant sur 700), survenant surtout lorsque la mère est relativement âgée (38 ans), est l'anomalie chromosomique la plus fréquente. Mais il existe d'autres trisomies, trisomie 13 (l enfant sur 9000), trisomie 18 (1 enfant sur 5000).

Les aberrations chromosomiques portant sur les chromosomes sexuels : le syndrome de Turner (1 enfant sur 2500), le syndrome de l'X fragile (1 enfant sur 1500 garçons).

2. LES MALFORMATIONS CONGÉNITALES

Le défaut de fermeture du tube neural (anencéphalie et spina bifida) et d'autres anomalies du système nerveux central (hydrocéphalie), (au total 1,4 sur 1 000).
Les malformations cardiaques (environ 4 sur 1000 enfants).
Les malformations des voies urinaires et des organes génitaux (environ 4 sur l 000 enfants).

3. LES MALADIES GÉNIQUES

Selon leur mode de transmission, peuvent être classées en :
- *maladies dominantes* : un seul parent malade porteur du gène délétère qui est transmis à un enfant sur deux. Ces maladies sont rares (exemple : maladie de Huntington qui entraîne à 40 ans une démence inexorable).

- *maladies récessives* : c'est-à-dire dues à un même gène présent à simple dose (hétérozygote) chez les deux parents sains. Un enfant sur quatre est atteint car ayant reçu le gène défectueux de ses deux parents, donc en double dose (homozygote).

La mucoviscidose qui atteint 1 enfant sur 2 000 à 2 500, est la plus fréquente en France.
La phénylcétonurie (1 enfant sur 15 000).

Les hémoglobinopathies sont très graves. Ce sont : la drépanocytose, observée surtout chez les Antillais et les Africains ; la thalassémie, dans les populations méditerranéennes.

Les maladies héréditaires liées au sexe, c'est-à-dire au chromosome X (les hommes ont un chromosome X, les femmes en ont deux). Ces maladies se manifestent, donc, seulement chez l'homme qui a reçu un X porteur du gène délétère. Une femme portant ce gène sur l'un de ces deux chromosomes X n'est pas atteinte, mais elle est dite conductrice car elle transmettra la maladie à un fils sur deux.
• le syndrome de l'X fragile (déjà cité) ;
• les hémophilies A et B (1 sur 10 000 garçons) ;
• les myopathies (1 sur 5 000 garçons).

A coté de ces exemples bien caractéristiques, il y a un très grand nombre d'autres altérations géniques (on en dénombre jusqu'à 3000), qui sont certes rares, mais qui peuvent entraîner des situations individuelles et familiales non moins dramatiques.

L'ensemble des affections citées jusqu'ici représentent encore un fardeau considérable, pour les malades, leur famille et la société.

On estime, en effet, qu'environ 3 % de tous les enfants vivants ou morts-nés sont atteints de malformations congénitales ou de maladies génétiques.

4. ENFIN, LES MALADIES QUI SURVIENNENT SUR UN TERRAIN HÉRÉDITAIRE PRÉDISPOSANT À LA MALADIE.

Elles se transmettent d'une façon moins systématique et plus complexe. On peut citer (tableau 2) :
- le diabète juvénile insulino-dépendant ;
- la sclérose en plaques,
- les arthrites rhumatismales,
- les maladies auto-immunes, pour ne citer que les maladies les plus graves, médicalement et socialement, qui touchent, par un pourcentage élevé, la population.

5. LES POSSIBILITÉS DE TRAITEMENT
b
Malheureusement, parmi les maladies que l'on peut diagnostiquer in utero, rares sont celles qui peuvent bénéficier d'un traitement. Ceci a pour conséquence une attitude médicale différente de l'attitude habituelle de soins. Le diagnostic d'anomalie du fœtus conduit à envisager, avec les parents, une interruption de grossesse.

Mais l'expérience acquise depuis quinze ans, et portant sur plus d'un demi-million de diagnostics réalisés dans le monde, a montré que, dans toutes les indications, le nombre de résultats normaux excède, souvent de beaucoup, le nombre de diagnostics d'atteinte fœtale.

Parmi les possibilités actuelles de traitement mentionnons que :
- Certaines malformations peuvent être traitées chirurgicalement à la naissance .
- Les effets désastreux de la phénylcétonurie (débilité mentale profonde) peuvent être évités par une diète particulière, suivie d'une façon rigoureuse durant les cinq ou dix premières années de la vie.
- L'hémophile peut désormais mener une vie normale mais au prix de traitements continus et extrêmement coûteux.
- Les hémoglobinopathies, malgré les progrès de la thérapeutique par transfusion, ont toujours un pronostic très sombre.

Mais, il existe un *décalage* évident entre nos moyens de détection et nos moyens de traitement. Il suffit de rappeler les drames familiaux que constituent : la mucoviscidose dont les enfants atteints s'acheminent progressivement vers la mort, en général avant l'âge adulte, les myopathies (de Duchenne et de Becker) aux conséquences analogues, le syndrome de l'X fragile qui conduit à une arriération mentale profonde, chez des individus par ailleurs de constitution parfaitement normale. Ces trois affections demeurent sans thérapeutique efficace.

2. Les problèmes posés

Pour plus de clarté, nous distinguerons :
- le diagnostic prénatal de malformations congénitales ou de maladies géniques ;
- le diagnostic, le plus souvent postnatal, de prédisposition à des maladies héréditaires complexes, quoique certains problèmes leurs soient communs.

A. Le diagnostic prénatal

Les problèmes qui se posent proviennent, en fait, des liens étroits qui existent entre le diagnostic prénatal et l'interruption de grossesse.
La loi sur l'IVG autorise expressément l'interruption de grossesse d'un fœtus malformé ou malade, alors qu'auparavant seul l'état de la mère était pris en considération.

Par contre, les problèmes qui se posent aujourd'hui sont :

• *d' ordre éthique*
- permettre aux parents de prendre leur décision en toute liberté, munis des informations les plus complètes et intelligibles possible ;
- permettre aux médecins d'opposer la clause de conscience, pour ne pas pratiquer l'IVG.

• *d'ordre logistique*
- assurer au public la qualité du service, et
- éviter les abus toujours possibles.

1. LE DIAGNOSTIC PRÉNATAL

L'expérience montre qu'il est pratiquement impossible de mettre des parents devant une incertitude ; le diagnostic prénatal n'est donc, en pratique, posé que s'il existe des moyens techniques d'arriver à une certitude ou une quasi -certitude.

Il serait donc souhaitable de ne l'étendre à d'autres affections que dans ce cas.

Ce problème se pose avec acuité à propos des méthodes de biologie moléculaire. En effet, les sondes d'ADN ne sont pas toujours des sondes directes, c'est-à-dire se fixant de manière spécifique sur le gène défectueux responsable de la maladie. Dans certains cas, la sonde est indirecte, c'est-à-dire se fixant sur un gène voisin sur le même chromosome. Selon la distance de ce gène au gène responsable, la probabilité qu'ils soient demeurés ensemble chez l'enfant est plus ou moins grande. Dans ce cas, le médecin généticien ne pourra que donner des probabilités. Mais on espère que prochainement la quasi-certitude sera atteinte pour les trois affections les plus répandues en France, la mucoviscidose, les myopathies et le syndrome de l'X fragile.

Dans les affections liées au sexe, le diagnostic du sexe du fœtus est un élément capital de décision. Le diagnostic du sexe est fait actuellement par l'étude des chromosomes des cellules prélevées par amniocentèse à la 18e semaine.

On va prochainement pouvoir le faire souvent dès la 10e semaine par prélèvement des villosités choriales. Ceci changera radicalement la situation, évitant les risques et le retentissement psychologique toujours très importants d'une interruption de grossesse tardive. Cette nouvelle technique apporterait donc une amélioration considérable dans le cas ou il faudrait recourir a l'IVG.
Mais on imagine facilement qu'elle pourrait être aussi utilisée à des fins de convenance (diagnostic du sexe fait avant l'expiration de la limite autorisée pour l'IVG).

2 LE DÉPISTAGE DES HÉTÉROZYGOTES

Lorsque celui-ci est possible, il a l'immense avantage :
- de rassurer les individus qui ne possèdent pas le gène défectueux et en particulier les sœurs des petits malades atteints d'une affection liée au sexe ;
- de permettre aux femmes conductrices de recourir au diagnostic prénatal à chacune de leur grossesse.

Lorsqu'il est impossible, il conduit certains couples à une stérilité volontaire.

Le diagnostic prénatal, bien loin de conduire à un plus grand nombre d'interruptions de grossesse, permet donc déjà et permettra encore davantage un plus grand nombre de naissances souhaitées.

Jusqu'ici, la sœur d'un petit myopathe, dont elle a subi le calvaire jusqu'à la mort, refuse d'être mère d'un garçon. Demain, il sera possible de lui dire si elle est conductrice et si le garçon dont elle est enceinte est atteint ou non.

A quel moment le dépistage de l'hétérozygote devrait-il être fait ?
- systématiquement dans les familles à risque, soit au cours de l'examen prénuptial soit, à défaut, au début d'une grossesse ;
- le dépistage de l'hétérozygote peut être étendu à toute la population, qui en accepte les contraintes dans la mesure où la maladie est perçue comme un fléau (c'est le cas de l'hémoglobinopathie en Sardaigne ou à Chypre).

3. LE PROBLÈME DU SECRET MÉDICAL

Deux impératifs s'opposent :
- il est essentiel de respecter le secret médical concernant la présence, chez un individu ou dans une famille, d'un défaut héréditaire qu'il s'agisse de la présence d'un gène délétère ou d'un défaut chromosomique comme les translocations équilibrées (1 pour 300 individus) ;
- à l'opposé, il est également essentiel que ces défauts soient repertoriés afin, d'une part, de pouvoir faire les recoupements nécessaires dans les familles et d'autre part, éviter la répétition inutile des examens.

A l'heure actuelle, de tels fichiers sont tenus par les centres spécialisés qui s'échangent entre eux les informations.

Mais la rapidité d'accroissement des connaissances risque de faire prendre à ces informations individuelles une ampleur insoupçonnée. Il faut donc envisager les moyens qui permettront à la fois de stocker ces informations et d'en limiter strictement l'accès afin qu'elles soient utilisées uniquement au bénéfice des malades, à l'exclusion des tiers qui pourraient en tirer des conclusions contraires à la liberté et à l'intérêt du malade (employeurs, assureurs).

B. Le diagnostic de prédisposition

Il s'agit ici de dépister à tout âge de la vie, mais plutôt dans l'enfance, voire même in utero, un "terrain" particulièrement susceptible à une certaine maladie.
Les groupes tissulaires HLA sont pratiquement les seuls "marqueurs" actuellement disponibles. On évalue la puissance de prédiction du test par la valeur du risque relatif (RR). Par exemple, les individus HLA-B27 ont 87 fois plus de chance d'être atteints de spondylarthrite ankylosante que les individus non B27. Un homme B27 a 600 fois plus de chance d'être atteint qu'un non B27 On note (tableau 2) qu'en dehors de cet exemple spectaculaire, le risque relatif est habituellement bas.

Cependant, ces tests peuvent rendre d'éminents services lorsqu'ils sont appliqués à des familles déjà éprouvées. C'est le cas actuellement pour l'hémochromatose idiopathique permettant d'instituer un traitement préventif aux enfants homozygotes. Ce pourra demain être le cas du diabète insulino-dépendant, maladie fréquente et grave, permettant ici aussi d'instituer une surveillance régulière et une prescription précoce d'un traitement efficace.

A l'heure actuelle, ces diagnostics ne peuvent être posés qu'avec une large marge d'incertitude car les gènes qui en sont les "marqueurs" sont seulement au voisinage des gènes responsables.

Mais cette technologie est riche d'avenir car les marqueurs génétiques deviendront de plus en plus précis et il se posera alors des problèmes analogues à ceux que nous venons d'envisager.

Il est bien évident qu'il est parfaitement inutile de révéler un terrain morbide et de provoquer certaines angoisses s'il n'y a aucune précaution particulière à prendre ou aucun traitement préventif où même palliatif.

De plus, les mêmes problèmes concernant le secret médical doivent être envisagés ici et être abordés dans le même esprit que précédemment pour éviter les abus qui pourraient être faits, par exemple par certains employeurs ou certaines assurances.

3. Vers une politique de santé

Celle-ci n'est dans l'immédiat nécessaire que pour le diagnostic prénatal mais pourrait plus tard le devenir pour le diagnostic de prédisposition.

Une politique de santé s'impose :
- afin de protéger les femmes enceintes des conclusions hâtives, voire erronées, portées à l'aide de toutes les méthodes de diagnostic prénatal et, en particulier, d'une simple échographie,
- afin que ces examens, souvent onéreux, soient mis à la disposition de tous, donc en veillant à une égalité de l'ensemble de la population vis-à-vis de ces possibilités de diagnostic,
- assurer la qualité des examens et des conseils génétiques.

A. On ne saurait donc trop recommander l'extension du nombre des *Centres de référence de diagnostic prénatal* (il en existe déjà une trentaine en France). Ces centres devraient être officiellement agréés, être particulièrement bien équipés en médecins et en techniciens compétents et en matériel adéquat.

La formation spécialisée de ce personnel devrait être organisée.

En ce qui concerne les anomalies chromosomiques, il serait souhaitable que les moyens soient donnés afin d'abaisser (à 37 ans) l'âge maternel à partir duquel le diagnostic cytogénétique est proposé aux couples.

En ce qui concerne les maladies géniques, la décision de leur financement devrait tenir compte :
• de la sévérité de la maladie ;
• de l'âge d'apparition des troubles ;
• de la fréquence dans la population ;
• de l'existence d'un traitement et de son efficacité ;
• du coût de l'examen.

B. De plus, il paraît judicieux qu'une réglementation intervienne sur la disponibilité et l'usage des "trousses de diagnostic genétique" qui existent déjà dans certains pays ; l'une de ces trousses concerne d'ailleurs le diagnostic du sexe, permettant de le déterminer à la 10e semaine de gestation. Le diagnostic du sexe devrait rester un acte médical destiné à l'étude des maladies génétiques liées au sexe.

C. Pour préserver le secret médical et néanmoins aider aux diagnostics prénatals, il est essentiel de créer des registres spécialisés, informatisés mais dont l'usage devrait être rigoureusement soumis à réglementation.

Un dernier mot concernant les diagnostics de prédisposition. Ici encore, ne devraient être financés que les examens conduisant à des précautions ou à des traitements efficaces. Le diabète juvénile insulino-dépendant pourrait devenir une maladie à dépister systématiquement.

D. Enfin, il faut mesurer l'effet de la prévention sur la fréquence des maladies héréditaires et sur le patrimoine génétique humain.

Les maladies héréditaires qui sont, jusqu'à présent, l'objet de dépistage in utero sont des maladies qui entraînaient, en général, la mort des sujets atteints avant l'âge de la reproduction.

Certains évoquent les conséquences dysgéniques des progrès medicaux qui empêcheraient le jeu normal de la sélection naturelle et accroîtraient le "fardeau génétique", d'autres s'élèvent contre l'eugénisme que sous-tend une politique de santé dans le domaine de la génétique.

Toutes les études de génétique des populations montrent que la médecine ne semble pas capable, dans l'état actuel de nos connaissances, ni de détériorer sensiblement le patrimoine génétique, ni d'éradiquer les maladies héréditaires.

En conclusion

On peut affirmer que les réflexions du Comité consultatif national d'éthique sur les problèmes posés par les nouvelles technologies des diagnostics pré et postnatal viennent à leur heure, car les perspectives ouvertes sont d'une ampleur exceptionnelle.
Il faut espérer que ces nouvelles possibilités seront utilisées à bon escient et avec réserve au bénéfice des malades, de leurs familles et de la population toute entière.

La médecine de prédiction peut, en attendant que des thérapeutiques spécifiques soient découvertes, éviter bien des épreuves, soulager bien des souffrances.

Elle est le premier pas d'une médecine préventive personnalisée, donc plus économique et plus efficace.

Par qui doit être assurée la tenue des registres ?

La préoccupation de laisser le maximum de souplesse dans l'organisation et la tenue des registres, tout en assurant le maximum de garanties conduit, d'une part, à ne pas imposer de modalités juridiques ou administratives, d'autre part, à réserver la collecte et le traitement des informations à des organismes, quel qu'en soit le statut, en nombre limité, agréés par l'autorité publique après avis d'un Comité d'éthique.

Ce Comité d'éthique devrait :
1) s'assurer de la pertinence des recherches épidémiologiques ou des actions préventives en vue desquelles la collecte et le traitement des informations sont envisagés,
2) vérifier si ces recherches justifient cette collecte et ce traitement, compte tenu de l'intérêt des personnes individuellement concernées et de l'intérêt public en général,
3) s'assurer que les organismes chargés de la collecte et du traitement fonctionnent sous la responsabilité de médecins dont la compétence éprouvée et la haute autorité morale soient indiscutables,
4) vérifier que ces organismes fonctionnent dans des conditions satisfaisant aux prescriptions éventuellement édictées à cette fin.

Mots clés

Aberrations chromosomiques - Anomalie monogénique - Consentement éclairé - Consentement parental - Détermination du sexe - Diagnostic prénatal - Enseignement médical - Etablissement agréé - IVG - Maladie héréditaire - Malformations - Médecine prédictive - Registre médical - Secret médical.
Clause de conscience - Coût de la santé - Echographie foetale - Eugénisme - Handicapé - Législation - Prélèvement de villosités choriales - Tare liée au sexe.

Tableau I

Environ 3 pour cent de tous les enfants, vivants ou morts-nés, sont atteints de malformations congénitales

Parmi les plus fréquentes et les plus graves en France métropolitaine

---

a) Anomalies chromosomiques

1 nouveau-né vivant sur 175 est porteur d'une aberration chromosomique

Trisomie 21	1 sur 700
Trisomie 13	1 sur 9 000
Trisomie 18	1 sur 5 000
Syndrome de Turner	1 sur 2 500
Syndrome de l'X fragile	1 sur 1 500 garçons

---

b) Malformations congénitales

- Défaut de fermeture du tube neural (anencéphalie et spina bifida) et autres anomalies du système nerveux central (hydrocéphalie...)
1,4 pour 1 000 naissances

- Malformations cardiaques
environ 4 pour 1 000 naissances

- Malformations des voies urinaires et des organes génitaux
environ 4 pour 1 000 naissances

---

c) Maladies géniques

Mucoviscidose	1 pour 2 000 à 2 500 naissances
Phénylcétonurie	1 pour 15 000 naissances
Myopathie de Duchenne	1 pour 5 000 garçons
Hémophilie	1 pour 10 000 garçons

Hémoglobinopathies
Drépanocytose
Thalassémie

Tableau II

HLA et maladies

Maladies	HLA	Fréquences (%) Malades	contrôles	Risque relatif
Maladie de Hodgkin	A1	40	32,0	1,4
Hémochromatose idiopathique	A3	76	28,2	8,2
Maladie de Behçet	B5	41	10,1	6,3
Hyperplasie surrénalienne congénitale	B 47	9	6	15,4
Spondylarthrite ankylosante	B 27	90	9,4	87,4
Syndrome de Reiter	B27	79	9,4	37,0
Uvéite antérieure aiguë	B27	52	9,4	10,4
Thyroïdite subaiguë	B35	70	14,6	13,7
Psoriasis vulgaris	Cw6	87	33,1	13,3
Dermatite herpétiforme	D/DR3	85	26,3	15,4
Maladies coeliaque	D/DR3	79	26,3	10,8
	D/DR7	également élevé		
Syndrome de Sjögren	D/DR3	78	26,3	9,7
Maladie d'Addison	D/DR3	69	26,3	6,3
Maladie de Basedow	D/DR3	57	26,3	3,7
Diabète insulo-dépendant	D/DR3	56	28,2	3,3
	D/DR4	75	32,2	6,4
	D à DR2	10	30,5	2
Myasthénie	D/DR3	50	28,2	2,5
	B8	47	24,6	2,7
LED	D/DR3	70	28,2	5,8
Glomérulonéphrite		75		
extra-membraneuses	D à DR3		20,0	12,0

Maladies	HLA	Fréquences (%) Malades	contrôles	Risque relatif
Sclérose en plaques	D à DR2	59	25,8	4,1
Névrite optique	D/DR2	46	25,8	2,4
Déficit en C2	D/DR2 B18			
Syndrome de Goodpsture	D à DR2	88	32,0	15,9
Polyarthrite rhumastimale	D à DR4	50	19,4	4,2
Phemphigus juifs)	D à DR4	87	32,1	14,4
LED à l'hydralazine	D/DR4	73	32,7	5,6
Maladie d'Hashimoto	D à DR5	19	6,9	3,2
Anémie pernicieuse	D/DR5	25	5,8	5,4
Rhumatisme juvénile - pauciarticulaire - polyarticulaire	 D/DR5 D à DRw8	 50 23	 16,2 7,5	 5,2 3,6

Avis concernant les problèmes éthiques posés par l'appréciation des risques du SIDA par la recherche d'anticorps spécifiques chez les donneurs de sang. Rapport.

N° 6 13 mai 1985

Avis

Le Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé, est saisi par le Docteur J.C. Gluckman, Président de l'Association de Recherches sur le SIDA, du problème éthique posé par la détection sérologique de cette infection sur les donneurs de sang.

Le Comité rappelle, qu'en l'état actuel des données scientifiques, il existe des incertitudes. Celles-ci concernent, sans doute, moins les techniques elles-mêmes que l'interprétation qu'on peut donner d'une séro-positivité. Encore convient-il de souligner qu'il serait inadmissible que, par l'effet d'une excessive pression commerciale, on en vienne à devoir suspecter les conditions d'exploitation des tests sérologiques. Quoi qu'il en soit de cet aspect aléatoire du diagnostic sérologique, le Comité estime qu'il est indispensable de faire dans des conditions techniques irréprochables le dépistage de l'infection chez les donneurs de sang, mais que ceux-ci devraient au préalable en être informés.

Devant la constatation d'une séro-positivité et compte tenu de la possibilité d'une grave évolution de l'infection et des risques de diffusion de la maladie, le Comité estime que le médecin du Centre de transfusion doit observer une attitude de totale franchise à l'égard de l'intéressé qui sera informé de ses responsabilités personnelles, familiales et relationnelles.

Il convient qu'en pareille circonstance les médecins, soucieux d'adapter leurs propos à chaque cas particulier, soient en mesure de transmettre, dans des conditions acceptables souvent difficiles, un message efficace concernant le nombre, l'étendue des investigations complémentaires et les précautions à observer vis-à-vis de l'entourage.

Rapport

Le Docteur J.-C. Gluckman, Président de l'Association de Recherches sur le SIDA, par lettre du 6 février 1985, a saisi M. le Professeur J. Bernard, Président du Comité consultatif national d'éthique, des problèmes éthiques posés par la détection sérologique du SIDA sur les donneurs de sang.

L'étude nous en a été confiée.

Pour tenter de répondre aux diverses questions qui se posent, nous avons associé à nos travaux le Docteur René, qui préside la Section d'éthique et de déontologie au Conseil de l'Ordre des médecins.
Nous avons consulté Mme le Docteur E. Bouvet, du Ministère de la Santé, les Docteurs Ch. Salmon et J.-Y. Muller du Centre national de transfusion sanguine et M. P. Cayssial, Président de la Fédération française des donneurs de sang bénévoles.
Nous avons également tenu à entendre le Docteur J.-C. Gluckman.

I. Rappel

Nous indiquons ici l'essentiel d'un document élaboré en janvier 1985 par la Société nationale de transfusion sanguine et la Fédération française des donneurs de sang bénévoles. Cette plaquette a été éditée par le Ministère des Affaires sociales et de la Solidarité nationale.

Le SIDA ou Syndrome d'immuno-dépression acquise est une maladie reconnue récemment (1981), transmissible surtout par voie sexuelle et due très probablement au virus LAV-HTLV III.

L'observation de plusieurs milliers de cas montre que certains groupes sociaux risquent, beaucoup plus que d'autres, d'être porteurs du virus. Ce sont avant tout les hommes homosexuels à partenaires multiples et les toxicomanes utilisateurs de drogues injectées par voie veineuse. On rencontre aussi des porteurs de virus parmi les originaires et les résidents d'Haïti ou d'Afrique Équatoriale (Congo et Zaïre). Les partenaires sexuels d'hommes ou de femmes correspondant aux groupes précédents sont également susceptibles d'être contaminés par le virus.

Il est bien souligné que le fait d'appartenir à l'une de ces catégories ne signifie nullement que l'on soit atteint de SIDA.
La motivation de ce document auquel nous faisons référence trouve son origine dans la possible transmission du SIDA par l'injection de sang. Le fait a été prouvé chez l'animal, il a malheureusement été confirmé chez l'homme, puisque certains receveurs ont contracté la maladie après transfusion de sang d'un donneur qui, en bonne santé au moment du don, mais probablement porteur du virus, présentait un SIDA déclaré quelques mois plus tard. Le sang peut donc bien transmettre la maladie.

Aussi, est-il recommandé aux personnes qui appartiennent à l'une des catégories que nous venons de signaler, et avant que les tests de dépistage sérologique ne soient disponibles, de s'abstenir d'offrir leur sang, même si elles l'ont déjà donné auparavant.

II. Les intérêts en présence

Ils sont ceux des receveurs d'une part, ceux des donneurs et de leur entourage de l'autre.

Aucune hésitation n'est permise en ce qui concerne les premiers. Toute indication tendant à déceler une séro-positivité chez le donneur doit conduire à écarter son sang du circuit de la transfusion. Le problème n'est pas nouveau et sa solution va de soi. Le

sang est systématiquement analysé. Dès lors qu'il n'est pas reconnu parfaitement sain et de nature à procurer le bénéfice qu'on en attend, il est éliminé. C'est dire que la simple incertitude suffit à provoquer ce parti qui ne pose aucun dilemme puisque seul l'intérêt des receveurs est en cause (cf. Cour de cassation 17 décembre 1954, Dalloz 1955, page 269, note Rodière). C'est, bien entendu, également la position du Docteur Gluckman.

Il n'en va pas de même, si l'on se tourne, en la circonstance, vers le donneur.

Il n'est pas inutile de décrire ici brièvement les éléments des démarches respectives du donneur et du Centre de transfusion.

Le sang est systématiquement analysé avant son utilisation.

Le donneur n'est pas informé du détail des analyses pratiquées. Mais il va de soi que, soucieux de procurer un sang sain, il en connait le principe. Il ne peut pas d'ailleurs ne pas se rendre compte des prélèvements opérés au moment de la prise. Lorsqu'une anomalie est décelée à la suite des tests, le médecin du centre demande au donneur le nom de son médecin traitant qu'il avertit de la situation. Il va de soi que le processus n'est guère concevable pour les nombreux donneurs occasionnels qui se présentent à des centres de collecte.

Le Docteur Gluckman s'interroge dans sa lettre sur le droit du donneur de ne pas connaître une vérité non sollicitée. Nous pensons que cette présentation ne traduit pas exactement la situation. Le donneur n'est pas un individu neutre qui se trouve, par hasard, soumis à un test de laboratoire qu'il n'a pas demandé. En donnant son sang, qu'il soit ou non donneur habituel, il souhaite procurer un effet profitable à ceux qui le recevront. Il participe ainsi à une démarche de santé. Dès lors, il est en droit de savoir que son sang n'est pas accepté et de connaître les raisons du refus. Ce faire à son égard reviendrait à méconnaître le sens de son engagement positif. Pour reprendre l'expression du Docteur Gluckman en l'inversant, on peut dire, le donneur en se présentant au centre de transfusion, sollicite au moins implicitement, une vérité: sur la qualité de son sang. La réponse est un droit pour lui. On pourrait même soutenir qu'elle est un élément de son contrat avec le centre.

Cependant, si l'on se réfère à un projet de texte élaboré à ce propos par le Centre national de transfusion sanguine, on note que les donneurs devraient être spécialement avertis du fait que leur sang sera analysé dans la perspective d'une éventuelle atteinte du SIDA. S'il en devait bien aller ainsi, l'usage serait différent de la pratique habituelle. Un éclairage particulier serait donné au moment de la transfusion à cette catégorie de risques.

III. Une succession d'incertitudes

Celles qui concernent les examens sérologiques eux-mêmes

Remarquons tout de suite que, selon le projet de dépistage sérologique élaboré par le Centre national de transfusion sanguine, les donneurs devraient être informés, avant le don de leur sang, de la pratique d'un test visant à détecter un éventuel contact avec l'agent du SIDA. Ils pourraient alors s'abstenir de donner. Cet avertissement est mis au conditionnel, car les responsables du CNTS pensent qu'il serait opportun d'y recourir, mais leur opinion sur cet aspect d'une question largement complexe restant hésitante, nos collègues souhaitent avoir l'avis du Comité consultatif national d'éthique.

En l'état actuel, nous disposons en France, *d'un test de dépistage,* qui relève de la méthode dite ELISA (enzyme-linked immuno-sorbent assay). Il nous a été précisé que, pour en apprécier la fiabilité, les centres de transfusion de Paris, Lille, Nancy, Rennes, Strasbourg, Bordeaux sont en train de le mettre à l'épreuve sur une série de 10 000 examens.
Pour les prélèvements reconnus positifs, contenant par conséquent des anticorps à l'égard du virus du SIDA, il est prévu un second examen sérologique, dit *test de confirmation.* Le principe de ce dernier repose sur la mise en évidence d'anticorps antiglycoprotéines, considérés comme spécifiques.

Toujours en l'état actuel, il est admis que c'est le laboratoire adéquat de l'Institut Pasteur qui se chargera de ce test de confirmation ; malheureusement, ce dernier n'est pas encore au point, il devrait l'être dans quelques mois.
En parallèle à ce que nous venons de présenter, nous devons ajouter que le 2 mars dernier, la mise sur le marché du premier test sanguin destiné à dépister le SIDA a été autorisée aux USA. On peut penser qu'il ne tardera pas à faire son apparition en France. Prévoyant cette éventualité, nous avons demandé si l'on pourrait ou non en maîtriser la diffusion. Prévoirait-on de n'y avoir recours que dans des laboratoires d'établissements publics agréés ? Le verrait-on en usage dans nombre de laboratoires publics et privés ? etc. Présentement, il n'y a pas de réponses officielles à ces questions.

Renseigné sur les possibilités techniques d'ordre sérologique, on s'interroge sur la qualité des résultats obtenus. Nous venons de voir que plusieurs centres achèvent d'expertiser le test de dépistage qui semble fiable. De toute façon, un résultat donné positif par cette méthode ne serait considéré comme tel qu'après vérification ultime par le test de confirmation, le donneur n'étant informé de la positivité qu'après qu'elle ait été retrouvée lors du second test.

On peut espérer que la précaution d'un double contrôle sérologique fera que les résultats faussement positifs seront très rares ; malheureusement, nous ne savons pas aujourd'hui quand le test de confirmation sera au point, quand il pourra être utilisé à un rythme qui correspondra aux besoins de la pratique. Par ailleurs, après une première étape où il est prévu de réserver le test de confirmation à l'Institut Pasteur, nous ignorons si l'on envisage de demander la collaboration d'autres laboratoires, mais dans ce cas, aurait-on les équipes de sérologistes très expérimentés et l'équipement nécessaire pour répondre aux demandes qui risquent d'être importantes ?

Quant au test américain, pour lequel nous avons exprimé des réserves sur une possible et trop rapide diffusion, il nous a été dit qu'il pouvait donner jusqu'à 3 % de résultats faussement positifs.

Enfin, on ne peut écarter la possibilité de réactions croisées avec d'autres antigènes viraux, tout en soulignant le caractère très hypothétique de cette éventualité.

En définitive, la possibilité de réactions faussement positives impose la vérification des résultats par des techniques sophistiquées qui sont encore du domaine de très rares laboratoires. On perçoit donc que le dépistage sérologique du SIDA, qu'envisagent de faire les responsables des Centres de transfusion, ne va pas sans poser d'importants problèmes logistiques et l'on peut craindre que pour atténuer l'ampleur de ces derniers on ait trop communément recours à des techniques plus accessibles, mais peut-être aussi moins fiables. Il serait déplorable que par l'effet d'une excessive pression commerciale on en vienne à devoir suspecter les conditions d'exploitation des tests.
Les incertitudes que nous annoncions au début de ce chapitre concernent en premier lieu le moment où les Centres de transfusion et l'Institut Pasteur considèreront que le dépistage sérologique du SIDA pourra être fait avec toute la correction souhaitée. Ces incertitudes ont trait aussi au nombre et à la nature des laboratoires qui seront agréés pour faire ce dépistage. Enfin, la mesure de toutes les conséquences qu'auraient les résultats séro-positifs, les erreurs toujours possibles, et inhérentes à toute technique biologique, prendraient ici un singulier relief.

Les incertitudes qui proviennent de la signification qu'il convient de donner à une séro-positivité

A ce propos, il n'est pas inutile de transcrire le passage de la lettre du Docteur J.-C. Gluckman où ces graves points d'interrogation sont posés.

"... la signification de la séro-positivité anti LAV chez un individu apparemment bien portant est totalement inconnue actuellement. Nul ne sait, en particulier, qui est "protégé" ou qui va évoluer vers la maladie, ni qui est porteur de virus capable de se propager et donc contagieux. Il est à prévoir que cette méconnaissance va persister pendant un certain temps... "

En d'autres termes, la séro-positivité peut être la "signature" immunologique, le souvenir immunologique d'une infection qui fut infra-clinique, voire inapparente. Elle peut exprimer l'évolution d'une maladie encore présente, mais qui n'aura pas de lendemains préoccupants: elle peut être enfin l'annonce d'une maladie qui va s'affirmer dans la plénitude symptomatique et l'inquiétude. Il faut encore ajouter que, dans ce dernier cas, l'incubation peut être longue, plusieurs mois, un an et plus, ce qui risque de rendre l'attente difficilement supportable.

Les réflexions auxquelles conduisent ces incertitudes apparaissent moins lourdes de perplexité lorsque l'on a perçu la qualité des liens qui unissent les donneurs de sang et leurs médecins des centres de transfusion. Les premiers font totalement confiance aux seconds (l'entretien que nous avons eu avec M.-P. Cayssial est particulièrement révélateur à cet égard). Quant aux médecins des Centres de transfusion, ils ont l'habitude de situations analogues par les aléas évolutifs qu'elles peuvent comporter ; nous donnerons pour exemple le dépistage d'une gammapathie monoclonale lors d'un examen systématique du sang.

Par ailleurs, l'avenir nous apportera sans doute plus de certitude dans l'interprétation d'une séro-positivité, puisque des chercheurs essaient de préciser, par un autre test que celui de confirmation, ce que
"positif" veut dire. Il s'agirait de pouvoir affirmer que le sujet est infecté par un virus qui se réplique ou s'il est touché par un antigène viral inactivé.

IV. Le problème éthique

La conscience de ces incertitudes nous amène à rechercher quelle doit être la mesure des indications à communiquer à l'intéressé.

L'indication minimale est celle de la découverte d'une séro-positivité. Mais il va de soi que la question de sa signification sera posée. On conçoit mal une réponse qui ne comporterait pas allusion au SIDA. Une vérité partielle, outre qu'elle ne saurait satisfaire pleinement au droit du donneur, serait sans tarder complétée par des renseignements recueillis par ailleurs.

Reste le problème central de la conduite à tenir à partir de cet instant. C'est le plus délicat.

Il se pose d'abord par rapport au donneur lui-même. Deux ordres de prescriptions sont à envisager: ou bien une surveillance périodique, ou bien des examens plus approfondis pouvant aller jusqu'à la recherche d'une virémie qui implique des contraintes beaucoup plus lourdes.

Il se pose ensuite vis-à-vis de l'entourage. On sait que le SIDA peut être contagieux. Il convient donc d'éviter qu'il le soit ou même de savoir si, en l'occurrence, il ne l'a pas déjà été. On ne saurait mieux faire pour apprécier les conséquences sur le milieu d'une indication de séro-positivité que de s'inspirer des recommandations à l'attention du donneur qui sont relatées dans le bulletin épidémiologique hebdomadaire de la Direction générale de la santé n°6, 1985 :

- limiter le nombre de partenaires sexuels,
- utiliser des préservatifs et indiquer que les rapports orogénitaux ou les baisers intimes sont éventuellement contaminants,
- indiquer que des accessoires de toilette propres au patient devront être utilisés,
- signaler qu'après un accident ayant provoqué un saignement, les surfaces, les objets ou les vêtements atteints devront être décontaminés,
- jeter tout objet, aiguille ou seringue, ayant servi à piquer le patient,
- informer les dentistes, médecins, chirurgiens des résultats de la sérologie avant tout soin,
- informer une femme séro-positive ou dont le géniteur serait lui-même séropositif en cas de grossesse, du risque de SIDA pour l'enfant, dont la fréquence est encore mal appréciée,
- informer les partenaires sexuels habituels que le Centre national de transfusion sanguine est disponible pour pratiquer à leur intention des tests sérologiques.

Il est possible, à partir de ces éléments, de mettre en regard les intérêts en présence: d'une part, l'éventualité d'une affection grave dont l'issue peut être fatale, d'autre part, le trouble personnel, familial ou relationnel que comporte pareille révélation.
Le problème est rendu complexe par les incertitudes ci-dessus décrites et qui se renforcent l'une, l'autre: on n'est assuré ni de la signification de la séropositivité, ni de l'acheminement vers le SIDA, ni du danger de contamination, ni de l'efficacité de la thérapeutique. On comprend ainsi comment un patient, après avoir douté du diagnostic, peut devenir sceptique sur les soins et se refuser à toutes contraintes médicales.

Les réponses ne peuvent être que nuancées, tant sur le plan juridique que sur le plan éthique. Les rapporteurs doivent admettre que leur sentiment a évolué au cours de leur étude et que maintenant, ils ne sont pas encore sans hésitations.

Les données juridiques du problème n'apportent pas grand secours en l'état actuel de la doctrine et de la jurisprudence.

En effet, le donneur de sang n'est pas, à l'égard du Centre de transfusion, dans le rapport du malade vis-à-vis de son médecin. On ne saurait donc appliquer en la matière l'analyse du contrat médical. Cependant, un contrat se forme entre médecins et donneurs bien qu'il ne comporte pas de rémunération. L'obligation du Centre de transfusion est d'assurer la sécurité du donneur tant en raison du prélèvement que de ses suites (Cour d'appel, Paris 12 mai 1959, 26 janvier 1960, Dalloz 1960 page 305, note Savatier, Cour d'appel de Rennes 14 avril 1977, Dalloz 1978, Informations rapides page 36).

Mais il s'agit des conditions et des conséquences du prélèvement proprement dit et non pas des informations qui ont pu être recueillies à cette occasion et qui auraient pu l'être tout autrement.

C'est seulement une conception extensive du contrat qui permettrait d'admettre que la découverte d'une séro-positivité entrerait dans ses limites. Mais, compte tenu des incertitudes précédemment énumérées, la notion de "données acquises de la science" offrirait un obstacle efficace à la mise en jeu de la responsabilité contractuelle. Quant à la responsabilité délictuelle ou quasi délictuelle, elle suppose la démonstration d'une faute. Là encore il est douteux qu'on puisse caractériser une telle faute dans un contexte à ce point incertain.

La situation peut donc être décrite ainsi qu'il suit : un médecin découvre par hasard l'éventualité d'une affection chez une personne qui n'était pas venue en consultation. S'il en découle pour lui des obligations, elles sont morales ou déontologiques beaucoup plus nettement que juridiques.

Cependant, pareille situation n'est pas pour les médecins de centres de transfusion entièrement nouvelle. Il n'est pas rare qu'ils se trouvent devant des résultats de tests qui laissent craindre d'éventuelles affections. Leur comportement en la circonstance

peut aider à trouver des orientations sur la conduite à tenir. Mais le cas qui nous est soumis est spécialement difficile du fait des enjeux en présence.

Il a été posé en principe que le donneur ne pouvait être laissé dans l'ignorance de sa séro-positivité ni par voie de conséquence, de celle de l'éventualité d'une atteinte du SIDA. A partir de là, doivent intervenir les éléments qui, sous un autre angle, provoquent la difficulté, à savoir deux des incertitudes: sur la signification de la séro-positivité et sur l'évolution vers le SIDA. On voit bien comment les présenter par leur coté rassurant.

Ceci étant, quel va être le degré des investigations et précautions à envisager. La tentation est grande de le mesurer à la personnalité du donneur, à sa capacité psychologique de bien résister à des révélations préoccupantes. Mais n'est-ce pas se dérober au pressant problème de santé qui se pose? est-il éthique de faire dépendre l'importance de la surveillance clinique et celle d'une thérapeutique, de la capacité d'un patient de les supporter? Il convient de répondre par la négative, s'agissant surtout du danger de la contamination.

Aucune comparaison n'est possible avec le cancéreux qu'on ménage en ne l'informant pas de son état réel. En effet, en pareille hypothèse, la thérapeutique la plus efficace possible n'en est pas moins poursuivie. Ici, au contraire, la limitation des investigations et des soins irait de pair avec le caractère partiel de la révélation de la vérité.

Ce sont donc les notions de gravité et de diffusion de l'affection qui peuvent guider notre réflexion finale. Nous savons que le SIDA peut être mortel et que ses porteurs sont contaminants. Il en résulte deux considérations:
a) Le SIDA apparaît chez des personnes qui ont été contaminées par des proches dont la séro-positivité avait été en son temps décelée et qui n'avaient été soumis alors qu'à une surveillance minimale sans avertissement à l'intention de l'entourage. Le problème de la responsabilité morale ou déontologique du médecin se pose puisqu'il était en mesure à un certain moment de prescrire des précautions et des investigations plus énergiques qui eussent été de nature à enrayer les progrès de la maladie.
b) Le SIDA ne semble pas encore présenter un grand développement. Ce qu'on en sait maintenant montre que la situation peut s'aggraver, en particulier par sa diffusion en dehors des groupes à risques sans exclusion pour les enfants à naître. N'est-il pas temps de saisir toutes les possibilités d'endiguer le mal en dépit des multiples incertitudes ?

Ces considérations nous font pencher vers une recommandation de franchise du médecin envers le donneur de sang qui présente une séro-positivité. Mais il lui appartient, ce principe étant posé, d'adapter son discours à la personnalité de son interlocuteur. Deux notions peuvent l'aider dans cette tache malaisée: il peut, en premier lieu, rappelons-le, se servir des incertitudes qui font tellement difficulté en la matière. En effet, la révélation sera atténuée s'il est indiqué d'une part, que la séro-positivité ne signifie pas nécessairement évolution vers le SIDA et que, même dans le cas contraire, cette évolution n'ira pas nécessairement jusqu'à l'affection. Il lui sera loisible, en outre, de faire état de l'intensité des recherches actuelles qui doit conduire à l'amélioration des traitements.

Quoi qu'il en soit, le praticien doit faire en sorte d'écarter de l'esprit du sujet tout sentiment de culpabilité résultant de cette idée reconnue fausse que le SIDA apparaît exclusivement dans certains groupes à risques.

Conclusion

La réflexion éthique nous conduit, au terme de cette analyse, à formuler l'avis qu'il convient de mettre le donneur de sang reconnu séro-positif en face de toutes ses responsabilités à la fois personnelles et relationnelles. Sa démarche auprès d'un Centre de transfusion doit le rendre moins vulnérable qu'un autre à une information de cette nature assortie de ses conséquences éventuelles. Sans nous dissimuler la portée de

ces conséquences, nous les considérons comme secondaires par rapport à l'impératif de santé publique qu'il convient d'observer. Seul, un médecin expérimenté, soucieux d'adapter son propos à chaque cas particulier, sera en mesure de transmettre dans des conditions acceptables un message efficace au donneur considéré.

Mots clés

Contamination de substance biologique - Dépistage - Don du sang - Séropositivité HIV - SIDA - Sujet à risque - Transfusion sanguine - Transmission.
Contrôle de qualité - Information - Prévention - Responsabilité.

Avis sur les expérimentations sur des malades en état végétatif chronique. Rapport.

N° 7 24 février 1985

Avis

Les demandes qui ont été présentées ont trait aux essais thérapeutiques sur des malades en état végétatif chronique.

- La première concerne une transfusion sanguine massive, par voie osseuse médullaire, en vue de l'étude des "palliatifs des détresses hypovolémiques absolues et relatives"

- La seconde vise la généralisation de ces essais thérapeutiques en général.

Il importe de rappeler succinctement ce qui caractérise ces états cliniques et ce qui les différencie des "comas dépassés".

Le coma dépassé est la perte irréversible de toutes les fonctions de l'ensemble du cerveau, du tronc cérébral et des hémisphères, ce qu'attestent notamment les tracés plats électroencéphalographiques dûment vérifiés. En revanche, dans les états végétatifs chroniques les malades gardent des fonctions végétatives, à condition que des soins excellents leur soient prodigués.

Dans son avis sur les essais de nouveaux traitements chez l'homme, le Comité a nettement affirmé qu'un malade ne peut faire l'objet d'un essai thérapeutique sans rapport avec le traitement de la maladie qui l'atteint.

Le Comité pourrait donc s'en tenir à ce seul rappel pour exprimer son avis. Toutefois, dans le souci de répondre plus précisément aux demandes du professeur Milhaud, il présente les observations complémentaires suivantes :

1 - En ce qui concerne le cas qui nous a été soumis, après réalisation de l'expérience :

- le protocole ne présente pas une consistance scientifique suffisante ;
- le malade, très amaigri et curarisé, loin de trouver des avantages dans l'expérience, a couru des risques puisque, pour réaliser une transfusion massive, il a fallu, au préalable, lui faire subir une spoliation sanguine très importante (en méconnaissance des dispositions règlementaires relatives aux prélèvements de sang) ;
- le consentement du patient n'a pas été, et ne pouvait pas être obtenu. Le consentement de ses proches n'a pas été recueilli. L'avis d'un comité d'éthique n'a pas été demandé auparavant. Pour toutes ces raisons, le Comité désapprouve l'expérience pratiquée par le professeur Milhaud.

2 - En ce qui concerne les essais thérapeutiques en général sur les malades en état végétatif chronique, confirmé et stable, le Comité manifeste son opposition absolue aux formules du professeur Milhaud selon lesquelles ces malades seraient "des modèles humains presque parfaits et constitueraient des intermédiaires entre l'animal et l'homme". Ce sont des êtres humains, qui ont d'autant plus droit au respect dû à la personne humaine qu'ils se trouvent en état de grande fragilité. Ils ne sauraient être traités comme un moyen de progrès scientifique, quel que soit l'intérêt ou l'importance de l'expérience qui n'a pas pour objet l'amélioration de leur état.

En conséquence, le Comité consultatif national d'éthique émet un avis défavorable sur les deux demandes formulées.

Rapport

Le rapport que nous présentons est motivé par une demande faite par le professeur A. Milhaud, responsable, au Centre hospitalier régional et universitaire d'Amiens, du département d'anesthésie-réanimation A. Cette demande est formulée dans une lettre, datée du 10 décembre 1985, adressée au professeur Jean Bernard, président du Comité consultatif national d'éthique.

Dans cette lettre, le professeur A. Milhaud précise qu'il s'agit "... d'une demande très ponctuelle d'autorisation de poursuivre sur d'autres sujets en état végétatif chronique, aussi bien que sur d'éventuels volontaires sains, des essais thérapeutiques de transfusion d'un grand intérêt potentiel pour les détresses hypovolémiques absolues et relatives...".

Ce passage de la lettre du 10 décembre 1985 appelle tout de suite deux remarques:
• la première, pour observer que le Comité consultatif national d'éthique ne peut émettre que des avis et qu'il n'est pas habilité à donner des autorisations;
• la seconde, pour signaler que le professeur A. Milhaud a formulé antérieurement sa demande sous une autre forme.

Dans le résumé d'une communication (en langue française et anglaise) intitulée "Etats végétatifs chroniques et expérimentation humaine", communication faite lors de la dixième réunion d'anesthésie, réanimation et oxyologie, le vendredi 11 octobre 1985, M. Milhaud et six de ses collaborateurs écrivent en dernier paragraphe: "... l'équipe du CHU d'Amiens demande au Comité consultatif national d'éthique, par l'intermédiaire du professeur Jean Bernard, et aux Pouvoirs publics, d'autoriser dès maintenant des essais sur des sujets en états végétatifs chroniques confirmés et stables depuis plus d'un an, et d'en proposer au niveau des instances internationales une réglementation".

Ici, la requête concerne les essais thérapeutiques en général, sans aucune restriction exprimée. Cette intention est perçue également par le professeur Jean Bernard qui, dans une lettre adressée au professeur Milhaud le 17 octobre 1985, écrit: "...nous comprenons bien que la question générale que vous posez est celle des essais sans rapport avec l'état du patient.

Les rapporteurs doivent donc tenir compte de ce double aspect de la formulation de la demande.
Ils doivent d'autant plus le faire que lors du long entretien qu'ils ont eu avec le professeur Milhaud le 2 janvier 1986, celui-ci a clairement dit ses espoirs, sinon ses intentions pour le proche avenir. Le professeur Milhaud a rappelé qu'en 1963, dans un

Colloque à Barbizon, il fut le premier à prôner, chez des sujets en coma dépassé, le prélèvement d'organes pour des transplantations. En 1985, avec les expériences de transfusions sanguines massives et rapides, par voie intra-osseuse, chez des sujets en état végétatif chronique confirmé, le professeur Milhaud réitère. Il se sert de ces expériences en guise de tremplin pour atteindre un champ d'essais beaucoup plus vaste et souhaite convaincre pour obtenir la légalisation des expérimentations au cours des états végétatifs chroniques "confirmés et stables".

Les rapporteurs retiendront tout d'abord ce qui à trait aux perfusions intra-iliaques à haut débit, dans la perspective du traitement des détresses hypovolémiques. L'observation expérimentale du remplissage vasculaire rapide, par voie intra-osseuse, chez un sujet jeune en état végétatif chronique sera plus particulièrement analysée et commentée. Les rapporteurs envisageront ensuite, pour de tels malades, le problème posé des essais thérapeutiques en général.

Quelques rappels concernant les perfusions intra-osseuses.

Les études de Monzo (JA), en 1758, et de Dubuisson-Christot (JMF), en 1865, sur l'anatomie et la physiologie de la circulation de la moëlle osseuse, les travaux de Lexer (E), en 19O4, de Doan (DC), en 1922, de Drinker (CK), en 1922, et de Josefson, en 1934, sur les rapports anatomiques entre circulation médullaire et circulation générale ont, depuis déjà longtemps, incité expérimentateurs et cliniciens à recourir à la voie intra-osseuse. Les premiers, pour préciser, par exemple, les effets de certaines substances sur l'hématopoïèse, les seconds, pour administrer médicaments, plasma ou sang lorsque l'accès de la voie veineuse, habituellement utilisée, s'avère impossible.

Nous sommes donc en présence de faits parfaitement connus. Pour étayer cette assertion, nous mentionnons ici quelques références.

- Totantins (LM) et coll., en 1941, (in *Annals of Surgery*, 114,/dec.) font des transfusions sanguines par voie intrasternale. Le débit de sang citraté est au maximum de 25 ml/minute. Ils insistent sur le caractère douloureux de cette technique et conseillent de n'y recourir que lorsque toutes les autres voies sont d'accès impossible (par exemple, en présence de brûlures très étendues).

- Turkel (R); Transfusion by way of bone marrow, *Journal of operations* 1O, 789 (Nov.1959). Cet auteur a consacré plusieurs autres publications à ce sujet. Il a passé en revue les voies sternale, iliaque, fémorale et tibiale. Il a mis au point une instrumentation. Il a envisagé l'administration de sang, de dérivés du sang, de divers médicaments, mais il insiste toujours pour réserver l'utilisation de cette technique à des sujets en grave collapsus vasculaire, traité "sur le terrain", hors d'un milieu hospitalier, lorsque l'extrême urgence et les circonstances empêchent le recours à la voie veineuse.

- Kamerin (VK), en 1976, dans *la Revue de chirurgie d'URSS* envisage éventuellement la perfusion intra-osseuse de sang ou de plasma pour restaurer la perte sanguine sur le lieu de l'accident.

Tout récemment, Berg (RA) en 1984, Rosseti (VA) et coll., en 1985, ont conseillé la voie intra-osseuse pour certaines urgences pédiatriques chez des enfants âgées de moins de trois ans, lorsque l'administration des médicaments ne peut se faire par voie veineuse.

L'intérêt qu'offre cette voie dans les circonstances particulières de l'urgence médicale n'est donc plus à démontrer, mais ce n'est pas la mésestimer que de la situer, dans la panoplie des techniques de réanimation, au second plan par rapport à la voie veineuse, à laquelle on peut recourir dans la très grande majorité des cas.

Nos confrères réanimateurs du CHU d'Amiens savent certainement qu'ils n'innovent pas, ils désirent prouver que l'on peut transfuser rapidement une quantité importante de sang, par voie intra-osseuse, sans faire courir de grands risques. Mais, comme nous l'avons laissé entendre précédemment, c'est beaucoup moins le résultat escompté de l'essai que les circonstances même de l'expérience et l'extension d'un programme de recherches analogues, qui imposent des réflexions.

Comas dépassés et états végétatifs chroniques.

La première réflexion concerne l'état dans lequel se trouvait le malade soumis à l'essai, dont le protocole nous a été communiqué.

Il importe, en effet, avant tout autre développement de bien distinguer cet état de celui que l'on dénomme, depuis la publication de P. Mollaret et M. Goulon, l'état de "coma dépassé".

Le "coma dépassé" est la perte irréversible de toutes les fonctions de l'ensemble du cerveau, du tronc cérébral et des hémisphères. De nombreuses méthodes de confirmations paracliniques du diagnostic ont été proposées, la plus ancienne étant la constatation du caractère parfaitement plat des traces électroencéphalographiques.

La circulaire Jeanneney, d'avril 1968, a précisé les caractères légaux de la mort cérébrale définissant la mort de l'individu. Cette circulaire autorisait les prélèvements d'organes chez des sujets en "coma depassé". Ultérieurement, la loi Caillavet (1976) fut promulguée pour faciliter ces prélèvements.
Ainsi, la mort du sujet en "coma dépassé" est dûment confirmée et cet état permet des prélèvements d'organes dans des conditions légales bien déterminées.

Tout autres sont les "état végétatifs chroniques". Ils correspondent à des lésions intéressant essentiellement, ou de façon exclusive, les hémisphères cérébraux, mais qui respectent en grande partie le tronc cérébral. De tels sujets peuvent survivre de nombreuses années en gardant des fonctions végétatives strictement normales à condition qu'on leur assure excellemment tous les soins que l'on englobe généralement sous le terme de '"nursing".

Il est impossible de fixer les délais à partir desquels on peut qualifier de tels états de chroniques, il n'est pas plus aisé de prévoir l'évolution d'un état végétatif qui se prolonge.

Force est de reconnaître aussi les très grandes variations, d'un malade à l'autre, des manifestations d'une réactivité plus au moins significatives à l'égard de l'environnement.

A. Milhaud et ses collaborateurs, avec d'autres auteurs, pensent qu'au-delà d'un délai de douze mois d'un état végétatif, on peut admettre que les chances d'une légère amélioration sont quasi nulles. En pratique, cela revient à attribuer le même pronostic à de tels états végétatifs qu'aux "comas depassés", et à faire table rase des critères anatomiques, cliniques et biologiques qui les différencient.

Pourtant, A. Milhaud souligne une distinction qui devra retenir longuement l'attention, car elle donne toute sa signification à l'expérimentation, que nous commenterons dans un instant.

En effet, dans les écrits que nous avons eus sous les yeux, notre confrère oppose "les mauvais modèles expérimentaux" que seraient les sujets en "coma dépassé" (en raison "de leur trop grande fragilité"), aux malades en état végétatif stable depuis plus d'un an, qui seraient "des modèles humains presque parfaits".

Analyse descriptive de l'observation expérimentale du 23 mai 1985.

L'essai est effectué afin d'apprécier l'efficacité et d'éventuels effets secondaires d'une abondante transfusion, rapidement faite par voie intra-osseuse, après spoliation sanguine.

L'expérience est faite sur un sujet de vingt-neuf ans, victime d'un accident de la voie publique trois ans auparavant, en état végétatif persistant. Ce malade, hospitalisé à Berck, fut transfèré à Amiens fin avril 1985 (ou au début de mai) "... parce qu'il avait apparemment une phlébite d'un membre inférieur compliquée d'embolie pulmonaire". Il est dit à la famille que le transfert est motivé par la nécessité de faire des examens.

Interrogé sur la symptomatologie de ce malade (lors de notre entretien du 2 janvier 1986), le professeur Milhaud n'a pas donné beaucoup de précisions. Le diagnostic d'embolie pulmonaire n'a pas été confirmé, mais le dossier ne comporte pas de données scintigraphiques pulmonaires, pas d'indications des taux de prothrombine, ni de ceux des facteurs du complexe prothrombinique. Il n'est pas fait mention d'une héparinothérapie par voie veineuse ; en revanche, selon le professeur Milhaud, la calciparine fut administrée (les doses, la durée du traitement ne sont pas précisées).

On peut toutefois penser que des anomalies de la coagulation, qui auraient pu s'affirmer au moment du transfert du malade, n'existaient pas le jour de l'expérience, puisque les auteurs ont pris le risque de montrer, dans l'oreillette droite, une sonde de Swan Ganz, décision qui aurait été incompatible avec une tendance persistante à l'hypercoagulabilité.

Au bilan pré-expérimental, il est bien indiqué que l'activité corticale est nulle, mais que le tronc cérébral est parfaitement fonctionnel. Quant à l'EEG, il montre un tracé globalement ralenti, non réactif, avec des signes de souffrance plus marqués sur les régions temporale et postérieure gauches.

L'expérience débute par une curarisation et l'administration d'un analgésique, la Kétamine. Malheureusement, un collapsus vasculaire se produit avec le commencement de la saignée, il nécessite la perfusion de deux litres de Plasmion (nous reviendrons sur cette posologie très élevée et sur ce que nous a répondu le professeur Milhaud lorsque nous lui avons demandé des explications).

Un litre de sang est prélevé dans la sous-clavière droite, à l'aide de deux pompes à galets (type SARNS). La saignée dure neuf minutes trente.

La transfusion intra-iliaque de ce sang est faite immédiatement après, en deux minutes (les auteurs ont utilisé un trocart de Liévain).

La pression artérielle s'est abaissée progressivement au cours de la saignée, pour revenir à sa valeur initiale une fois la restitution effectuée du volume prélevé.

La pression dans l'oreillette droite a subi peu de modification.

La fréquence cardiaque est restée parfaitement stable.

Les examens biologiques qui devaient être faits immédiatement après l'expérience (numération sanguine, ionogramme, bilirubine, fer sérique, etc.), pour dépister plus spécialement une éventuelle hémolyse, n'ont pu l'être, tous les prélèvements ayant été congelés.
L'évolution clinique et biologique ultérieure n'a pas comporté d'anomalies. La crainte d'une embolie graisseuse fut heureusement sans objet.
Le malade est retourné à Berck au cours du mois de juin : il y est décédé au mois de septembre.

Commentaires

D'ordre scientifique

• Nous avons demandé si un Comité d'éthique local avait été consulté avant l'expérience. Il nous a été répondu qu'il n'en existait pas à Amiens, au mois de mai 1985.

• Nous avons demandé si un confrère, transfuseur, participait à l'expérience. Il n'y en avait pas parmi les collaborateurs du professeur Milhaud.
La question est importante, car, bien qu'il se soit agi d'une spoliation sanguine immédiatement corrigée par la réinjection du sang, la soustraction d'un litre de sang à un sujet, dont le poids était d'environ quarante kilogrammes, est considérable.
Nous rappelons ici 2 alinéas de l'article 2 de l'arrêté du 22 décembre 1982 concernant les dispositions relatives aux prélèvements de sang.
"... La quantité de sang recueilli à l'occasion de chaque prélèvement de sang doit tenir compte du poids du donneur.
Le volume maximum de prélèvement autorisé est limité à sept millilitres par kilogramme de poids du donneur sans que la quantité totale ne puisse jamais être supérieure à quatre cent cinquante millilitres, non compris les échantillons nécessaires aux analyses".
Même si l'on tient compte du mode particulier du prélèvement dans l'observation que nous commentons, il est indéniable que la saignée d'un litre de sang, à un sujet cachectique et hypotendu, en un peu moins de dix minutes, était bien trop importante. Le professeur Milhaud en a convenu.

• A l'auteur de l'expérience, nous avons fait remarquer que la prescription de Kétamine indiquait l'intention, très légitime, de rendre l'expérience indolore, mais que, par ce biais, on pouvait en déduire que, spontanément, ce malade n'avait pas aboli sa sensibilité à la douleur.

• Ne percevant pas très bien l'indication d'une curarisation, nous avons prié le professeur Milhaud de s'exprimer à ce sujet. Il ne se souvenait plus de ce détail expérimental et a reconnu que l'on aurait pu s'en abstenir.
Ici encore, la question ne nous semble pas accessoire, car nos confrères ont dû faire face à un collapsus vasculaire avant la saignée. Ils incriminent une hyperventilation, c'est possible, mais peut-on formellement innocenter la curarisation ?

• Vient la posologie très élevée de Plasmion perfusé pour maîtriser le collapsus.
Tout clinicien sursaute à la lecture de l'injection de deux litres de Plasmion. Une telle dose fait craindre un œdème aigu du poumon. Nous avons fait part de notre étonnement au professeur Milhaud, il l'a tout de suite partagé, disant qu'il devait s'agir d'une coquille et que la quantité perfusée n'avait plus été que de deux flacons.

Devant nous prononcer ici sur le caractère scientifique de l'expérience. nous confessons qu'elle nous laisse une impression d'improvisation, que n'expliquent pas entièrement les inévitables tâtonnements d'un début de recherches dans quelque domaine que ce soit. Le manque de rigueur est indéniable. Nous l'avons noté pour la curarisation (qui n'était peut être pas nécessaire, dit l'auteur), pour la quantité de sang prélevé, puis perfusé, pour l'imprécision concernant la dose de Plasmion administrée.

Enfin, si nous constatons avec satisfaction que la perfusion massive et rapide, par voie intra-osseuse, n'a provoqué ni complication locale, ni complication pulmonaire, nous regrettons que la conservation défectueuse des prélèvements en fin d'expérience la prive de renseignements biologiques significatifs.

D'ordre éthique et juridique

Les différents éléments du problème, tels qu'ils viennent d'être exposés sur le plan de la technique médicale, peuvent être, sur le plan de l'éthique et du droit, résumés par les propositions suivantes: le sujet intéressé est un malade en état végétatif chronique. Une expérience est entreprise sur lui qui, ne pouvant lui servir en aucune manière, est à visée exclusivement cognitive. Il se trouve hors d'état de donner un consentement. Le consentement de sa famille n'a été ni obtenu, ni sollicité. L'avis d'un Comité d'éthique n'a pas été préalablement demandé avant l'expérience.

Il convient de reprendre ces différents points avant de formuler un avis circonstancié.

L'état du sujet :

Ses fonctions essentielles subsistent -circulation, cœur, respiration- mais il ne répond plus aux sollicitations extérieures. Il a perdu ses possibilités de communication et toute vie relationnelle. Par conséquent, il doit subir sans réponse imaginable, ou du moins perceptible, les interventions pratiquées sur son corps qui sont poursuivies en vue de le maintenir en vie ou peut être même d'améliorer son état.

Conserve-t-il cependant une certaine sensibilité ?
Les expérimentateurs n'ont pas négligé ce point puisqu'ils ont pratiqué une sédation par Kétamine.

L'expérience:

On rappelle qu'il s'agit du prélèvement d'une certaine quantité de sang puis de sa réinjection dans la crête iliaque.
Il n'a jamais été prétendu que ces actions étaient utiles au malade lui-même. Le professeur Milhaud décrit l'intérêt de l'expérience pour les détresses hypovolémiques absolues et relatives. L'avantage éventuel ne saurait donc être recherché que dans la satisfaction de l'intérêt collectif. Or, le Comité consultatif national, dans son avis sur les essais des nouveaux traitements, envisageant le cas du sujet malade, avait exclu tout essai portant sur un traitement étranger à la maladie. En pareille situation, le bilan risques-avantages doit être établi avec grande rigueur. Le cas qui nous est soumis ne permet pas de dresser ce bilan. En effet, aucun avantage n'est attendu pour le malade. Au surplus, la réinjection n'était concevable qu'à la condition d'être effectuée sur un sujet privé d'une partie de son sang. Il a donc fallu le placer, fut-ce pour un temps limité, dans un état de fragilité créé par ce besoin en prélevant une partie de son sang. Si, au bout du compte, le malade a trouvé un avantage à l'expérience, c'est parce qu'en première phase il a été mis en situation de risque. Il a servi deux fois. Il a fallu d'abord l'amoindrir, pour rechercher ensuite s'il pouvait être rétabli dans son état antérieur de façon satisfaisante, selon la technique choisie.

Le consentement du sujet:

Les textes et la jurisprudence ont défini la notion du consentement éclairé, par le malade, à son traitement. Ainsi, le pouvoir que donne la science à un homme sur un autre se trouve contrôlé et tempéré par la connaissance donnée à celui-ci de l'action entreprise et par son accord recueilli sur cette action. Le sujet traité par le Professeur Milhaud et son équipe était incapable de donner un consentement éclairé et même un simple consentement. La perte de toute vie relationnelle interdisait même à quiconque d'essayer de l'obtenir. Si, d'ailleurs, nous tentions de transposer la situation à celle d'un sujet malade conscient, nous pourrions poser les deux questions suivantes:
- un médecin se résoudrait-il à prélever un litre de sang sur un patient pour le lui réinjecter aussitôt ?
- Ce patient accepterait-il l'opération sachant qu'il ne peut en retirer aucun avantage dans l'affection dont il est atteint ?

A n'en pas douter, les réponses seraient négatives.

Le consentement des proches:

Nous savons, par les documents fournis, que les parents du malade n'ont pas été consultés. L'eussent-ils été, que leur accord n'eut pas suffi pour légitimer une expérience qui ne comportait, nous l'avons vu, aucun avantage pour leur fils. C'est pourquoi, l'argument tiré par le Professeur Milhaud, dans sa lettre du 27 novembre 1985 au Docteur Roux, de l'article 11 de l'annexe 4 de la déclaration d'Helsinki n'est pas acceptable, car les possibilités ouvertes par ce texte ne s'appliquent qu'aux malades en cours de traitement, recevant un médicament de nature à favoriser ce traitement. C'est pourquoi aussi, la conviction exprimée par le Professeur Milhaud dans la transcription de sa conversation téléphonique avec le père du patient, qu'il aurait réussi à obtenir son assentiment, n'a aucune portée en la circonstance.
Il va de soi, en effet, que l'impératif d'avantages pour le sujet permet d'éviter qu'un consentement soit donné pour celui-ci à la légère ou pour des motifs étrangers à son intérêt.

La consultation d'un Comité d'éthique

On ne saurait dire qu'elle est totalement négligée puisque, précisément, le Comité consultatif national est saisi. Mais il ne l'est qu'après réalisation de l'expérience. Cette manière de procéder n'aura, bien entendu, aucune incidence sur l'avis qui sera formulé. Cependant, elle présente deux inconvénients:

a) en cas d'avis défavorable, l'expérimentateur aura irrémédiablement manqué à l'éthique;

b) en toute hypothèse, un précédent aura été créé dans le sens de la politique du fait accompli.

Aux observations qui précèdent, développées sur le plan de l'éthique, doivent s'ajouter certaines considérations juridiques.
Au cours de l'expérience pratiquée par le Professeur Milhaud, il a été volontairement porté atteinte à l'intégrité physique du patient. L'acte entre à coup sûr, selon les suites qu'il aura comportées, soit dans les prévisions de l'article 309, soit dans celles de l'article R. 40 du Code pénal. Il constitue, en effet, une violence volontaire, exercée au moment du prélèvement sanguin et des actions qui l'accompagnent et qui en sont la suite. Certes, l'objectif déclaré n'est pas de causer tort à la personne. Mais le mobile n'a pas, en droit, à être pris en considération parmi les éléments caractéristiques d'une infraction.
On ne saurait tirer un argument contraire de la pratique de l'acte médical ou chirurgical. En effet, l'action du praticien est exécutée avec le consentement du malade et constitue un geste thérapeutique. Cette analyse n'eut pas été différente si avait été recueilli le consentement de parents qui eût été impuissant à légitimer un comportement illégal.
Pour le cas où l'action incriminée aurait eu des suites dommageables au détriment du sujet, la responsabilité de son auteur aurait pu être recherchée également sur le plan civil en vue de la réparation du préjudice subi.

Il a été observé que nous étions saisis de deux demandes du Professeur Milhaud, d'inégale portée. La première d'entre elles est la plus restrictive. Elle se relie directement à l'expérience ci-dessus relatée. Elle tend à obtenir l'autorisation de poursuivre sur d'autres sujets en état végétatif chronique et sur d'éventuels volontaires sains des essais thérapeutiques de transfusion.
Les observations formulées au sujet du protocole qui nous a été soumis nous dictent à l'évidence notre réponse sur une généralisation de l'expérience en la matière. Les éléments en sont contenus déjà dans l'avis du Comité sur les essais de nouveaux médicaments. Les personnes qui seraient choisies pour un essai thérapeutique de transfusion ne seraient pas, compte tenu de leur état, en mesure de donner un consentement éclairé .

Quant aux volontaires sains qu'il est proposé d'inclure éventuellement dans pareille expérience, ils se verraient appliquer les règles dégagées dans l'avis précité du Comité.

La seconde demande pose le problème sur un plan plus vaste. En effet, elle a trait aux essais thérapeutiques en général (et non plus limités aux transfusions), sur des sujets en état végétatif chronique.
Il va de soi que la position adoptée pour une thérapeutique particulière ne saurait être autre pour l'ensemble des thérapeutiques présentées de façon indifférenciée. Mais ce qui donne à la question une dimension supplémentaire, c'est la notion proposée d'un "intermédiaire entre l'animal et l'homme" qui constituerait un bon terrain de recherche ou, pour reprendre une autre expression utilisée par le Professeur Milhaud et son équipe, "un modèle presque parfait".
Ainsi donc, on verrait apparaître une catégorie nouvelle: plus tout à fait humaine et pas encore animale qui, par le fait de sa régression physique et mentale, serait livrée à discrétion à l'expérimentation. Cet être, auquel, peut être, il conviendrait de trouver un nom, servirait au mieux-être de ses semblables et échapperait à l'euthanasie qui le menace. On semble ainsi signifier qu'on serait fondé à meurtrir un corps pour n'avoir pas à le détruire.

De la sorte, l'auteur de la demande d'avis ne soutient pas seulement sa thèse par des considérations visant au progrès scientifique et thérapeutique, mais aussi par une réflexion de nature philosophique. Au delà de la recherche d'une justification pratique, nous sommes mis en présence d'un présupposé doctrinal.

Les dangers de l'expérience sur des patients en état végétatif chronique que nous entendons souligner, quel que soit le bien qu'on en pourrait espérer pour la collectivité, s'accroîtraient démesurément si l'on énonçait, par principe, qu'elle s'applique à des êtres infra-humains réduits au statut d'instruments. Pareille conception entraînerait l'abolition de toute barrière éthique.

Conclusion

Au terme de cette analyse, les remarques suivantes sont soulignées :

- les garanties d'ordre clinique et biologique, que l'on doit exiger avant un tel essai thérapeutique, n'apparaissent pas dans la documentation remise aux rapporteurs;

- la valeur scientifique de l'essai est sans consistance. La littérature médicale fait état de travaux qui projettent, sur la question ici envisagée, un éclairage d'intensité suffisante pour que l'on puisse déjà se faire une opinion sur les indications et la technique des perfusions sanguines intra-osseuses. Les confrères amiénois n'innovent pas, et, de surcroît, la congélation des prélèvements sanguins en fin d'essai prive ce dernier de données biologiques significatives;

- le malade "en état végétatif chronique" a subi une curarisation et une spoliation sanguine considérable (celle-ci bien supérieure aux quantités de sang légalement autorisées lors des prélèvements sanguins). Le risque encouru était donc très loin d'être mineur;

- les auteurs de l'essai n'ont demandé, au préalable, ni le consentement de la famille, ni l'avis d'un Comité d'éthique.

Pour toutes ces raisons, les rapporteurs proposent au Comité consultatif national d'éthique de donner un avis défavorable concernant l'essai thérapeutique qui leur a été présenté et, en général, les tentatives de transfusions sanguines par voie intra-osseuse qui seraient envisagées chez des sujets "en état végétatif chronique" dont l'état clinique ne le nécessiterait pas.

Limité à cette seule expression, l'avis serait incomplet, car, tel qu'il nous est demandé, il s'étend à l'ensemble des expérimentations sur l'homme et amène à poser le problème essentiel de la conciliation entre l'intérêt individuel et l'intérêt collectif que le Comité a plusieurs fois rencontré au cours de ses travaux. Nous avons, sur ce point, affirmé le souci de ne jamais sacrifier l'individu à la société. Certes, nous avons admis qu'à titre exceptionnel le sujet pouvait subir un trouble mineur et temporaire dans la recherche du bien commun. Mais nous avons souligné que cette situation n'était tolérable que si l'essai visait au traitement du sujet. On voit, par conséquent, que cette hypothèse doit être totalement dissociée de l'expérience pratiquée par le professeur Milhaud qui ne prétend à des résultats éventuels que dans la perspective de l'intérêt collectif.

Dans cette intention, l'homme ne conserve plus, dès lors, d'autre valeur que celle d'un matériel de laboratoire pour la réalisation d'une expérience dont, au surplus, l'intérêt scientifique demeure conjectural. Ces ultimes réflexions nous conduisent à proposer également un avis défavorable pour tout essai sur des sujets en état végétatif chronique confirmé et stable depuis plus d'un an.

Mots clés

Avis de comité d'éthique - Consentement d'une tierce personne - Dignité - Essai sans bénéfice individuel - Essai clinique - Etat végétatif chronique - Expérimentation humaine - Protocole thérapeutique - Recherche à visée cognitive - Respect de la personne humaine et droits de l'homme.
Douleur - Moelle osseuse - Réification - Transfusion sanguine autologue.

Avis relatif aux recherches et utilisation des embryons humains in vitro à des fins médicales et scientifiques. Rapport.

N° 8 15 décembre 1986

Avis

L'embryon humain, dans les premiers stades de son développement, est devenu accessible aux regards et surtout aux pouvoirs des biologistes, des médecins et des patients, en raison du développement de la fécondation in vitro, dont l'objectif actuel est de permettre à des couples infertiles d'avoir des enfants.

• Il s'agit d'une situation de fait créée au sein d'institutions scientifiques et médicales, pour répondre, grâce aux expériences et aux connaissances acquises chez l'animal, aux demandes de couples en souffrance. L'application à l'homme des pratiques par lesquelles progresse la maîtrise scientifique et technique de la reproduction, présente encore un caractère expérimental. La rapidité des évolutions ouvre aujourd'hui de nouvelles perspectives de recherches, d'expérimentations sur l'embryon humain ou d'applications à l'homme de techniques déjà mises en œuvre, à une échelle plus ou moins large, dans la reproduction de certains animaux (détermination et choix du sexe, etc.) à des fins procréatives. L'embryon humain peut aussi être l'objet de recherches fondamentales ou d'expérimentations indépendantes, pour l'instant, d'un projet procréatif personnalisé.

• L'ensemble de ces interventions actuellement réalisées, ou à l'avenir réalisables, suscitent sur tous les plans (philosophique, éthique, scientifique, juridique, voire économique) des questions graves. Elles inquiètent bon nombre d'esprits, y compris dans les milieux de la recherche; ils s'interrogent à juste titre sur la valeur des progrès ainsi accomplis, sur les risques actuels et futurs du développement des procréations médicalement assistées et sur les conséquences, éventuellement néfastes, que ce développement pourrait entraîner dans les pratiques médicales ou sociales comme dans les représentations psychosociales de l'être humain.

On considère aujourd'hui que toutes les avancées scientifiques ne constituent pas *a priori* un progrès, car certaines peuvent avoir des conséquences ambiguës ou indésirables. Ces questions ont déjà fait l'objet de nombreuses études, d'horizons divers, qui permettent une appréciation mieux raisonnée des enjeux de la recherche biomédicale appliquée aux embryons humains dans les premiers stades de leur développement. Mais la rapidité des évolutions scientifiques et du développement des pratiques prend de court la réflexion éthique tout en nécessitant, dans un contexte à la fois provisoire et aléatoire, l'élaboration de normes susceptibles d'assurer une régulation de ces nouveaux pouvoirs.

• Les inquiétudes, comme les espérances, que fait naître la maîtrise de la reproduction humaine, suscitent, en effet, le désir de soumettre l'exercice de cette maîtrise à des normes et/ou à des contrôles. De nombreux Etats, ou Instances nationales et internationales, confrontés à ces problèmes, ont pris conscience de la nécessité de ne pas laisser s'imposer, comme des faits accomplis, des actes qui, parce qu'ils mettent en question le sens de la vie humaine et de la personne nécessitent une rigoureuse évaluation de leur légitimité éthique et scientifique comme de leur utilité individuelle, familiale et sociale.

• Le Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé, après avoir pris connaissance des réflexions ou positions déjà formulées et après avoir provoqué de nombreuses observations et consultations de la part de divers spécialistes, présente à son tour un avis, limité aux interventions et recherches sur l'embryon in vitro, à des fins médicales et scientifiques.

• Le présent avis prolonge et complète les précédents avis rendus, le 22 mai et 23 octobre 1984 à l'occasion desquels le Comité avait présenté diverses réflexions et recommandations dont certaines peuvent être ici utilement rappelées.

"Provoquer une naissance par des techniques de reproduction artificielle est un acte qui suscite des interrogations éthiques". Elles ne viennent pas d'un *a priori* à l'égard de ce qui est artificiel. Le fait nouveau pour lequel la société n'a pas encore de réponse est qu'en dissociant différentes étapes du processus de reproduction, les nouvelles techniques obligent à considérer séparément l'intérêt des patients, parents potentiels, et celui du futur enfant.

En outre, l'embryon accède à une brève période d'existence pendant laquelle il n'a jusqu'à présent aucun statut (avis du 23 octobre 1984).

Le Comité constate que le développement de la procréation par fécondation in vitro accentue la tendance à réduire les corps humains à l'état d'instruments; de plus, des techniques telles que la congélation des embryons renforcent le caractère artificiel de la reproduction, notamment par la dissociation entre la fécondation et la gestation. Les situations de fait que représente la production d'embryons en nombre supérieur aux possibilités médicales de transplantation posent en outre des questions auxquelles il convient de répondre; mais les solutions proposées par le présent avis ne légitiment pas cette situation de fait. Ces solutions ne sont, en conséquence, pas définitives: on peut envisager et souhaiter que la recherche permette à l'avenir de ne féconder que des ovocytes destinés à être transplantés en vue de la naissance d'un enfant. La recherche médicale devrait en effet œuvrer dans le sens d'une diminution des cas où se posent des problèmes éthiques, plutôt que de procéder à une accumulation accélérée de problèmes, dont la gravité est disproportionnée par rapport aux objectifs recherchés.

Le Comité, dans son premier avis du 22 mai 1984, avait affirmé que l'embryon humain doit être reconnu comme une personne potentielle et que cette qualification constitue le fondement du respect qui lui est dû. Après un examen critique de cette énonciation à laquelle certains peuvent préférer celle de "potentialité de personne", le Comité maintient que cette affirmation, fondée en raison, doit être comprise comme l'énoncé d'un concept éthique. En effet, les indications fournies par la science, relatives aux différents stades du développement embryonnaire, outre leur caractère incertain et scientifiquement discuté, ne peuvent, par elles-mêmes, définir le ou les seuils d'émergence de la personne et fonder le respect qui lui est dû. Le Comité maintient que c'est dès la fécondation que le principe du respect de l'être humain en devenir doit être posé (7). Sans se prononcer sur les fondements ultimes de la personne, mais dans le

(7) On désigne en conséquence par embryon humain tous les stades du développement du zygote avant le stade fœtal. Par embryon humain in vitro, on entend l'embryon issu d'une fécondation réalisée en dehors de l'organisme matériel.

respect de la diversité des options métaphysiques ou philosophiques, le Comité estime que le fondement et la mesure du respect dû à l'embryon peuvent être argumentés en raison. Il s'agit de prendre en considération, non seulement les significations anthropologiques, culturelles et éthiques du début de la vie humaine, mais aussi les conséquences ou les bouleversements que certaines pratiques ou recherches pourraient entraîner sur l'ensemble des représentations de la personne humaine.

Ces considérations doivent prévaloir sur les avantages qui pourraient résulter, pour le progrès des connaissances ou l'amélioration des thérapeutiques, d'une réduction à l'état d'objet de la personne humaine, fut-elle potentielle.

Le respect de la dignité humaine doit guider à la fois le développement des connaissances et les limites ou les règles que la recherche doit observer (cf rapport éthique).
Il est néanmoins nécessaire de concrétiser cette exigence de dignité indéterminée dans ses conséquences pratiques, au regard des contingences liées à l'état actuel des connaissances, aux finalités des recherches et aux moyens par lesquels elles pourraient se développer.

Les exigences éthiques ne peuvent pas toujours être formulées en termes "d'absolus" de caractère dogmatique. L'élaboration des règles et leur mise en œuvre implique des compromis que le principe éthique du moindre mal peut rendre tolérables. Ce moindre mal devrait être apprécié au regard des avantages et des risques immédiats, à moyen ou à long terme, qu'ils soient de nature scientifique ou médicale, psychologique ou sociale, culturelle ou philosophique. La difficulté de leur évaluation justifie des attitudes actuelles de prudence.

Ainsi devrait-on éviter que la logique de l'efficacité et du rendement ou que les tentations de toute puissance, qu'ils soient le fait des chercheurs, des médecins ou des patients, ne prévalent sur l'évaluation éthique ou scientifique de l'utilisation des embryons humains. Ces limites ou ces conditions que le Comité recommande d'observer, devront être réévaluées, au regard de l'expérience qui résultera de leur application, des évolutions scientifiques et sociales, de l'approfondissement de la réflexion éthique et de l'intervention éventuelle d'une législation en la matière.

• Sur le plan scientifique, les recherches sur l'embryon humain sont motivées en pratique par les problèmes de stérilité et par l'espérance d'améliorer l'efficacité encore faible de la FIVETE. Ces dernières années, des progrès qui s'appuient sur les recherches menées chez l'animal ont été réalisés. Ces progrès sont dus, en partie, à l'augmentation de la disponibilité des embryons en raison du recours à des traitements de multi-ovulations. Ces traitements permettent de compenser par le nombre d'embryons transplantés l'aptitude faible, quoique variable, de chacun d'eux, à se développer à terme.

Cette pratique aboutit régulièrement à la production d'embryons surnuméraires qui, maintenant, peuvent être conservés à l'état congelé. Ces embryons deviennent, de fait, disponibles non seulement pour des recherches visant à améliorer la FIVETE, mais également, (encore que dans une faible proportion), pour des recherches susceptibles d'étendre leur champ d'application (notamment pour la prédiction des anomalies ou maladies génétiques dont est porteur l'embryon). Cette extension apparaît sans limite si on se réfère à l'animal pour lequel des techniques de laboratoire appliquées maintenant aux espèces domestiques aboutissent à la création de chimères, de clones, ou de nouvelles lignées d'animaux au patrimoine génétique modifié (voir rapport scientifique). La pratique actuelle révèle l'existence de recherches sur l'embryon humain qui ne respectent pas les conditions "du pré-requis" animal. Cette exigence devrait être respectée.

Cependant, elle ne suffit pas pour autant à justifier sans examen critique l'application à l'embryon humain des résultats de la recherche animale.

• A la lumière des rapports éthique et scientifique, présentés en annexe du présent avis, le Comité national d'éthique formule les recommandations suivantes à l'intention non seulement des chercheurs, médecins et patients mais aussi à celle des institutions de recherche et des Pouvoirs publics.
Certains membres du Comité ont exprimé des opinions différentes, présentées en annexe du rapport éthique.

Recommandations générales

Toute fécondation humaine conduit à la formation d'un embryon qui devrait être appelé, en raison du projet parental, à donner naissance à un enfant, bien que cette naissance ne puisse, à l'évidence, être garantie. S'agissant de fécondation in vitro, la création d'embryons humains est délibérément voulue; l'exigence du respect de la personne en devenir dans l'embryon s'en trouve renforcée.

Il en résulte que:

• La finalité de la fécondation in vitro doit être la naissance d'enfants. Dans la mesure où la FIVETE, palliatif et non thérapie de la stérilité, présente encore un caractère expérimental et constitue une technique très éprouvante pour les patients, onéreuse et encore peu efficace, les Pouvoirs publics et les institutions de recherche doivent agir prioritairement en vue du développement des traitements de la stérilité et de la prévention de ses causes.

• On ne doit pas procéder, même avec le consentement des géniteurs, à des fécondations en vue de la recherche. Elles conduiraient à faire des embryons humains de simples moyens ou de purs objets, au mépris du respect de la dignité humaine, qui doit prévaloir sur les utilités de la recherche scientifique.

• Toutes fécondations ou interventions médicales ou scientifiques sur l'embryon humain doivent exclure toute commercialisation. Les gamètes ou les embryons humains ne peuvent être vendus et ne doivent faire l'objet d'aucun commerce; les donneurs ne peuvent être rémunérés et les organismes ou personnes détenant des embryons humains ne peuvent poursuivre, à l'occasion de leur gestion, un but lucratif. Des dispositions législatives devront assurer le respect de ces principes.

• Les fécondations ou interventions médicales ou scientifiques sur les embryons humains ne peuvent être réalisées qu'avec le consentement libre et éclairé des géniteurs.

Un devoir d'information de ces derniers s'impose aux personnes et aux centres qui réalisent la fécondation et détiennent les embryons. Toute pression visant à emporter le consentement des patients est illégitime. Les patients peuvent, sans préjudice de leur droit à bénéficier de ces traitements, refuser certaines modalités de réalisation de la FIVETE qui seraient contraires à leurs convictions éthiques.

De même, les praticiens et les chercheurs peuvent se prévaloir d'une clause de conscience pour refuser de mettre en œuvre certaines techniques .

• La fécondation in vitro et le transfert d'embryons comme la recherche sur l'embryon in vitro ne doivent être accomplis que par des personnes ou des centres spécialement habilités par les Pouvoirs publics en vertu d'un agrément dont les conditions souhaitables sont énoncées au paragraphe IV du présent avis.

Recommandations relatives à la pratique de la FIVETE comme réponse à l'infécondité.

La FIVETE se développe en France comme une technique procréative acceptable, sous réserve d'en préciser les indications et les conditions de réalisation (A). Néanmoins, en l'état actuel, il n'est pas possible d'éviter, dans tous les cas, les fécondations d'embryons dits surnuméraires sur le sort desquels il convient de se prononcer (B).

A - Indications et conditions de réalisation de la FIVETE.

Le développement de la FIVETE a pour but de pallier la stérilité. Il paraît souhaitable d'éviter une inflation d'une technique aléatoire, lourde et coûteuse, qui n'est pas sans risques physiques et surtout psychiques pour les couples.

Le Comité attire en outre l'attention du corps médical et des patients potentiels sur les dangers de l'acharnement procréatif.

Pour la réalisation de la FIVETE le Comité formule les recommandations suivantes:

• Les indications médicales de recourir à la FIVETE doivent concerner exclusivement des couples, souffrant d'une stérilité ou d'une hypofertilité avérées, et animés d'un projet parental commun, inscrit dans le cadre d'une relation stable et effective de l'homme et de la femme. Aucune autre indication médicale de la FIVETE ne peut aujourd'hui être proposée.

• Le consentement du couple à la FIVETE et à ses modalités de réalisation doit être donné librement par chacun de ses membres après qu'ils aient été objectivement informés des aléas, des risques et des sujétions de la FIVETE.

Cette information doit en outre porter sur l'éventualité d'une obtention d'embryons en nombre supérieur aux possibilités de transplantation et ce consentement devra être recueilli par écrit à l'issue d'un délai de réflexion. Il peut porter sur le nombre maximum d'ovocytes à féconder.

• Le couple doit être informé du nombre d'ovocytes effectivement prélevés et soumis à fécondation ainsi que du nombre d'embryons obtenus.

• Le nombre d'embryons transplantés doit être limité pour réduire les risques de grossesses multiples, tant pour la mère que pour les enfants à naître.

• Dans le cas ou le nombre d'ovocytes prélevés et fécondés est supérieur aux possibilités médicales de la transplantation, les embryons obtenus peuvent être conservés dans le but de préserver toutes les chances d'une naissance. Cette conservation, qui implique la congélation, doit être subordonnée au consentement du couple.

• L'arbitrage entre les risques de grossesses multiples et le respect de la vocation des embryons à naître s'impose aujourd'hui comme une solution de moindre mal. Il faut souhaiter que ce compromis soit provisoire et que les progrès de la science permettent à l'avenir d'éviter la création d'embryons non destinés à une transplantation immédiate.

B Le sort des embryons surnuméraires

L'existence de fait d'embryons non immédiatement transplantés appelle l'examen des problèmes éthiques que pose leur éventuelle destruction, leur conservation par congélation et leur don à un autre couple.

LA DESTRUCTION

La destruction apparaît comme un paradoxe d'une technique qui vise à créer la vie.

Sur un plan éthique, la destruction, parce qu'elle est volontaire comme l'a été la fécondation, ne peut être justifiée par l'argument puisé dans l'observation que, dans la nature, nombre d'embryons dépérissent avant l'implantation. Le Comité considère que cette destruction ne peut être envisagée que dans la perspective de la recherche du moindre mal et qu'elle est inévitable lorsque la conservation n'est pas possible. Cette destruction heurte tous ceux pour qui la vie de l'embryon doit être protégée dès la fécondation.

LA CONGÉLATION

La congélation, quels qu'en soient les différents usages possibles, entraîne des périodes d'intemporalité dans la genèse de la vie, aggrave les risques de la dissociation entre la fécondation et la gestation. Elle peut conduire à la création de stocks d'embryons; en l'état actuel, cette technique reste largement expérimentale et incomplètement maîtrisée.
En conséquence, la pratique de la congélation appelle les recommandations suivantes:

• En raison de son caractère expérimental, la congélation doit être réalisée conformément aux recommandations énoncées ci-dessus et dans des centres agréés présentant toutes garanties techniques et scientifiques.

• La congélation peut être justifiée comme moyen de réalisation du projet procréatif, actuel et effectif, du couple, bien qu'elle suscite des oppositions de principe. Elle peut être acceptable dans la mesure où elle autorise, soit la transplantation d'embryons lors d'un cycle ultérieur de la femme, soit des transplantations successives en cas d'échec, sans procéder à de nouveaux prélèvements et fécondations et sans détruire les embryons non immédiatement transplantés.

• La congélation doit être limitée dans le temps en raison d'un projet actuel d'enfant et non d'un programme parental indéterminé.

Le médecin doit décider du moment le plus favorable pour la première transplantation après décongélation. Celle-ci ne doit pas survenir plus de six mois après la fécondation. En cas d'échec de cette première transplantation les embryons surnuméraires peuvent faire l'objet de nouvelles transplantations à l'intérieur du même délai de six mois. La conservation ne doit pas être prolongée, sauf raison médicale, au-delà d'une durée maximale de douze mois à compter de la fécondation. Les motifs médicaux d'une éventuelle prolongation de ce délai doivent être examinés par un Comité d'éthique.

• Après une première naissance et s'il existe encore des embryons du couple, la question se pose de savoir s'il est acceptable de les transplanter en vue d'un deuxième enfant. Sur cette question de fond, le Comité n'a pu dégager une position unanime. Pour les uns, l'utilisation des embryons congelés en vue d'un deuxième enfant est incompatible avec le principe selon lequel la congélation n'est justifiée provisoirement qu'en raison d'un projet personnalisé d'enfant. De plus il apparaît extrêmement difficile d'établir sans arbitraire les conditions dans lesquelles les parents devraient manifester leur désir. L'idée d'un stock d'embryons soumis à la toute puissance ou aux aléas du désir parental devrait être rejetée. Il serait imprudent que la congélation puisse devenir, de proche en proche, un moyen autonome de procréation. Plus largement, ils font valoir que l'on s'oriente dangereusement vers des solutions d'extension de la congélation dont les risques inévaluables mais réels justifieraient l'abstention.

Pour d'autres membres du Comité, diverses raisons (éviter de nouvelles ponctions d'ovocytes et fécondations d'embryons surnuméraires, liberté à laisser au couple de gérer sa reproduction, éviter la destruction, etc.) justifient la possibilité de conserver les embryons en vue d'un deuxième enfant, à condition que le couple manifeste clairement son intention.

Compte tenu de ces opinions différentes, le Comité rappelle le devoir de prudence qu'impose le caractère encore expérimental de la congélation. Toutefois, malgré l'opinion dissidente de certains de ses membres, le Comité estime qu'un nouveau délai de douze mois à compter de la première naissance peut être ouvert au bénéfice des couples souhaitant un autre enfant.

• Dans le cas où le projet du couple est entre temps abandonné, ou irréalisable (en raison par exemple de la séparation du couple), la seule solution retenue par le Comité, au titre du moindre mal, consiste en la destruction des embryons (sous réserve des possibilités éventuelles de dons en vue de la recherche).

• Le Comité recommande que soit établi d'ici à trois ans un premier bilan de la pratique de la congélation des embryons humains. Ce bilan devrait s'appuyer sur un recensement des embryons soumis à congélation; il permettrait d'établir les bénéfices et les inconvénients des méthodes employées, tant sur le plan de leurs résultats que sur celui des conséquences périnatales et psychologiques pour l'enfant et le couple.

LE DON D'EMBRYON

Le don d'embryon d'un couple à un autre par l'intermédiaire du centre de conservation mérite une attention particulière en raison des divergences d'opinion qui se sont manifestées au sein du Comité.

D'un côté, il pourrait représenter une forme d'adoption anténatale qui aurait le mérite d'éviter la destruction d'embryons surnuméraires en cas d'abandon ou de non réalisation du projet parental du couple géniteur.

D'un autre côté, il peut constituer un premier pas vers la production d'embryons en vue de l'adoption. La cession d'embryons qui en résulterait présente des risques graves, avec le danger de commercialisation et de trafics illicites.

Aucune législation ne permet, en l'état actuel, d'organiser la réalisation d'un tel don qui cumule les difficultés du don d'ovocyte et du don de sperme. Rien ne permet actuellement de répondre en pareil cas aux questions juridiques qui pourraient se poser (notamment en matière de filiation).

Le Comité souhaite donc que des règles juridiques soient élaborées avant que ce don d'embryon à d'autres couples puisse être envisagé. Il souligne l'urgence d'une intervention législative. Faute de quoi il risque de se développer un véritable marché noir d'embryons.

La somme des questions concrètes que la fécondation in vitro et la congélation des embryons font surgir, montre les difficultés à élaborer des solutions pleinement satisfaisantes. Elle révèle, en outre, les risques d'engrenages dans lesquels nous entraînent des pratiques incontrôlées de reproduction médicalisée. C'est pourquoi on devrait notamment éviter de féconder plus d'ovocytes qu'il ne paraît raisonnable et prudent de transplanter. Néanmoins, dans l'état actuel des pratiques et des connaissances, il n'est pas toujours possible de ne féconder à coup sûr que les seuls ovocytes nécessaires. Ce but à atteindre peut justifier aujourd'hui des recherches sur les embryons in vitro.

Recommandations relatives aux recherches sur l'embryon in vitro.

Principes fondamentaux de la recherche sur les embryons humains.

La recherche sur l'embryon humain fait l'objet, quant à sa légitimité éthique et scientifique, de divergences d'opinions importantes, tant sur son principe que sur ses modalités.

Certains récusent le principe même de toute recherche sur l'embryon en raison du respect qu'ils portent à la personne qu'ils reconnaissent en lui. L'embryon, en conséquence, ne peut être soumis à des expériences conduisant à le traiter comme un objet.

D'autres, qui n'écartent pas le principe de la recherche, divergent néanmoins sur l'analyse des buts qu'elle poursuit, des moyens qu'elle utilise, de l'intérêt ou de l'utilité qu'elle présente et sur les limites qu'il convient de lui impartir.

La recherche sur l'embryon humain est cependant aujourd'hui une réalité qu'on ne peut ignorer et qui doit être réglementée.

Malgré l'opposition de certains de ses membres, le Comité estime qu'on ne peut *a priori* exclure toute recherche sur l'embryon in vitro, ni interdire le don d'embryons surnuméraires à cette fin.

Cependant, le Comité estime que les recherches parce qu'elles concernent l'embryon, personne potentielle, et en raison de leurs conséquences, doivent impérativement être soumises à des règles et doivent faire l'objet d'un contrôle social par des instances dont la composition reflète les différents courants de pensée.

Ces règles et ces contrôles s'imposent pour maîtriser la puissance de la science sur la genèse de la vie humaine et pour imposer à ceux qui sont amenés à mettre en œuvre de telles recherches de rendre compte de l'exercice de leur pouvoir.

Le contenu des règles doit prendre en considération non seulement les exigences d'éthique fondamentale mais aussi les contradictions, les risques et les incertitudes de la recherche sur l'embryon humain, comme les avantages que l'on peut raisonnablement en attendre:

• contradiction, par exemple, entre la légitimité d'une recherche visant le bien de l'enfant à naître et l'obligation d'expérimenter au préalable sur l'embryon humain;

• risques liés à la prédiction ou à la détermination de l'identité des enfants à naître, risques de dérive vers l'eugénisme ou vers des pratiques de pure convenance parentale;

• incertitudes relatives aux possibilités réelles de mise en œuvre de la recherche, compte tenu des conditions à respecter pour l'obtention d'embryons humains;

• avantages qui, par une meilleure connaissance des mécanismes du développement embryonnaire in vitro pourraient contribuer, par exemple, à l'amélioration de la FIVETE et à la réduction de l'acuité des questions éthiques qu'elle suscite, notamment quant à la congélation.

Le Comité est, en conséquence, amené à formuler des recommandations précises dont le caractère restrictif se justifie par la nécessité:

• de s'assurer de la fiabilité et de la valeur scientifique des projets de recherche susceptibles d'être autorisés;

• de disposer d'un délai permettant de vérifier le bien-fondé de certaines recherches à caractère génétique, notamment:

• d'éviter que soient entreprises des recherches ne présentant pas d'intérêt médical mais comportant des risques éthiques ou biologiques inacceptables.

Recommandations relatives aux recherches sur l'embryon humain in vitro.

RECOMMANDATIONS RELATIVES AUX RECHERCHES SUR LES CONDITIONS D'OBTENTION ET DE DÉVELOPPEMENT DES EMBRYONS DESTINÉS À ETRE TRANSPLANTÉS.

1) Essais cliniques à bénéfice individuel potentiel.

Sont considérés comme tels les essais cliniques pour lesquels le couple peut raisonnablement entrevoir l'augmentation de ses chances d'avoir un enfant.

Ces essais ne peuvent être entrepris que si l'on dispose déjà chez l'homme de données préliminaires suffisamment nombreuses qui indiquent que cet objectif peut raisonnablement être atteint.

Le traitement envisagé doit, notamment à partir de références à des modèles animaux, pouvoir justifier de son innocuité sur la poursuite du développement normal après transplantation.

Aucun essai n'est possible sans le consentement du couple, consentement qui doit être obtenu à partir d'une information des pratiques courantes dans lesquelles s'effectuent ces essais.

Les essais sur l'embryon doivent être menés par des équipes biomédicales agréées, placées sous la responsabilité d'un biologiste et d'un médecin. Ils doivent, à chaque instant, pouvoir faire l'objet d'une évaluation à la demande d'un Comité d'éthique.

Ces essais s'adressent aux couples à l'occasion du traitement de l'infertilité.

Peuvent, aujourd'hui, faire l'objet d'essais cliniques, les recherches sur les traitements de stimulation de l'ovaire en vue de la production de plusieurs ovocytes aptes à être fécondés et celles qui visent à recréer in vitro des conditions de fécondation et de culture voisines de celles qui permettent in vitro le développement de l'embryon avant son implantation.

Ne doivent pas, aujourd'hui, faire l'objet d'essais cliniques, les recherches qui visent à prédire certaines caractéristiques génétiques de l'embryon, notamment celles relatives à la prédiction de son sexe ou d'éventuelles anomalies.

2) Essais cliniques sans bénéfice individuel potentiel.

Sont considérées ici les recherches pour lesquelles on ne dispose pas encore d'informations suffisantes pour justifier que ces recherches augmentent les chances d'une naissance ;

• ces recherches ne doivent être entreprises que si l'on dispose de données scientifiques suffisamment convaincantes chez l'animal et si l'on peut justifier que leur application à l'homme constitue un progrès clairement reconnaissable ;

• le consentement du couple doit être obtenu après une information précise sur les finalités et les enjeux de l'essai. Il doit être recueilli par écrit ;

• les essais sur l'embryon doivent être menés par des équipes biomédicales agréées. Ils doivent au préalable faire l'objet d'un examen par un Comité d'éthique. Ce Comité doit pouvoir, en cas d'accord, être à tout moment tenu informé du déroulement de l'essai ;

• doivent, entre autres, être aujourd'hui considérées comme essais cliniques sans bénéfice individuel potentiel, les recherches concernant la congélation des embryons. Ces recherches ont montré qu'elles pouvaient constituer un progrès, notamment pour augmenter l'efficacité de la FIVETE, mais leur application systématique doit attendre que soient réunies les conditions permettant leur évaluation tant sur le plan scientifique, que sur le plan éthique ;

• ne doivent pas faire aujourd'hui l'objet d'essais cliniques les recherches utilisant des technologies invasives (8) de l'embryon et/ou celles qui visent à prédire certaines de ses caractéristiques génétiques, notamment celles relatives à la prédiction de son sexe ou d'anomalies.

RECOMMANDATIONS RELATIVES AUX RECHERCHES SUR DES EMBRYONS SURNUMÉRAIRES DONT LA TRANSPLANTATION NE PEUT PLUS ETRE ENVISAGÉE.

Le Comité rappelle l'interdiction des fécondations en vue de la recherche. Il rappelle également l'opposition de certains de ses membres au principe de telles recherches. Il considère néanmoins que le don d'embryons surnuméraires en vue de la recherche peut être tolérable dès lors qu'elle est strictement encadrée.

Sont considérées ici les recherches concernant l'acquisition des connaissances nécessaires à une future application clinique (par exemple l'augmentation des taux d'implantation ou la fécondation d'ovocytes après congélation). Ces recherches permettent d'étendre à l'embryon humain des résultats acquis chez l'animal (voir rapport scientifique).

On appelle embryons surnuméraires, les embryons dont la transplantation au bénéfice du couple ne peut plus être envisagée.

1) La recherche ne peut intervenir:

• qu'après épuisement du projet procréatif du couple géniteur et avec son consentement libre et éclairé ;

• qu'après un bilan sérieux des résultats de la recherche sur l'animal ;

• qu'après la définition de sa finalité, afin d'apprécier son intérêt pour le progrès des thérapeutiques ;

• que sur des embryons in vitro dans les tous premiers stades du développement. A cet égard. il n'apparaît pas justifié, tant d'un point de vue éthique que d'un point de vue scientifique, de fixer de façon générale une date limite au développement in vitro des embryons. La durée de quatorze jours, préconisée par certains textes, ne correspond pas à un indicatif scientifique établi et laisse croire qu'en deçà de cette limite, l'embryon humain n'est pas une personne humaine potentielle justifiant le respect, mais un simple "matériau" de recherche librement disponible. Le Comité estime que les embryons humains ne doivent pas être cultivés sans justification d'un projet de recherche. Il rappelle que le respect de l'embryon s'impose dès la fécondation. Mais la valeur et l'intérêt médical d'un projet de recherche doivent également être pris en considération pour définir la durée limite de développement in vitro. Le conflit de

(8) Par techniques invasives, on entend les techniques faisant appel à des micromanipulations des cellules embryonnaires

valeurs doit être tranché au cas par cas. A titre indicatif, le Comité recommande toutefois de ne pas entreprendre de recherches impliquant de conserver des embryons au-delà du moment de l'implantation, c'est-à-dire vers sept jours.

2) Il doit être prouvé que la recherche sur l'embryon humain est le seul et exclusif moyen de parvenir aux connaissances recherchées.

3) La recherche doit être effectuée par des équipes distinctes de celles qui réalisent la FIVETE afin d'éviter toute pression éventuelle sur les couples en cours de traitement.

4) Le projet de recherche doit être soumis au préalable à l'avis du Comité national d'éthique. En cas d'avis favorable, l'exécution du projet doit être contrôlée par un Comité d'éthique agréé (ou à défaut par le Comité national). Ce Comité devrait rendre compte de ses investigations au Comité national.

5) La conservation par congélation ne peut être autorisée qu'au vu d'un projet scientifique précis. Les équipes de recherche ne doivent pas constituer de stocks d'embryons sans projet de recherche déterminé. La durée de congélation sera fixée en fonction de chaque projet, au cas par cas.

6) Les résultats obtenus au terme de la recherche autorisée doivent être publiés et portés à la connaissance du Comité national d'éthique.

7) L'application à la pratique clinique des résultats obtenus doit faire l'objet d'un avis du Comité national d'éthique.

Recherches soumises à un moratoire.

Le Comité recommande un moratoire des recherches qui visent à permettre la réalisation d'un diagnostic génétique (diagnostic chromosomique ou génétique, diagnostic de sexe) avant transplantation.

Sont concernées ici exclusivement les recherches qui associent le prélèvement par micromanipulations (biopsie) d'une partie des cellules (ou des noyaux) de l'embryon et l'analyse des caractéristiques génétiques de ces cellules. Ces recherches sont envisagées par certains pour permettre à terme, non seulement d'améliorer par le tri des embryons les taux de succès de la FIVETE, mais surtout de remédier à des pathologies graves en évitant de recourir aux méthodes de diagnostic prénatal au stade fœtal.

Ces recherches, de fait, conduiront à de nouvelles indications de la FIVETE, pour d'autres motifs que la lutte contre l'infécondité.

Certes, l'application des recommandations formulées précédemment permettrait d'éviter de recourir à ce moratoire. Mais de nombreuses incertitudes persistent quant à l'application immédiate de ces recommandations.

Aussi, malgré les réserves de certains de ses membres sur le principe même du moratoire, le Comité considère après en avoir longuement débattu, que celui-ci s'impose aussi bien pour des raisons éthiques que médicales et scientifiques.

Ces recherches font apparaître le risque de voir se développer des pratiques de caractère eugénique qui, en se banalisant, pourraient susciter des désirs éthiquement condamnables de normalisation de la reproduction humaine, pour des raisons sanitaires ou de convenance. Ces perspectives font aujourd'hui, et à juste titre, l'objet d'une inquiétude, voire d'une hostilité d'une large partie de l'opinion publique ainsi que de nombreux chercheurs et médecins. La tentation d'un choix de l'enfant à naître en

fonction de ses qualités, peut paraître contraire à la dignité de la personne future, car elle met en cause le respect de l'altérité, de la singularité et de la liberté de l'enfant.

En tout état de cause, l'ensemble de ces conséquences doit faire l'objet d'une réflexion éthique approfondie avant que l'on puisse envisager de soumettre l'opportunité de ces recherches à un examen au cas par cas.

De plus, et surtout, les couples peuvent recourir actuellement aux méthodes fiables du diagnostic prénatal au stade fœtal. Ce diagnostic peut, certes, conduire dans certains cas à un avortement thérapeutique. Mais éviter d'affronter le problème moral de l'avortement en le contournant par l'usage du diagnostic génétique de l'embryon in vitro, avant transplantation, c'est refuser de voir, qu'en fait, la difficile décision d'avortement nous protège contre la tentation d'un tri génétique des embryons in vitro.

En outre, les recherches menées actuellement chez l'animal montrent que les méthodes du diagnostic génétique de l'embryon avant sa transplantation sont peu nombreuses et mal maîtrisées.

Le Comité considère qu'un moratoire de trois ans permettra aux chercheurs de préciser, à partir des travaux sur l'embryon animal, les conditions scientifiques d'une application éventuelle à l'embryon humain, et à la réflexion éthique de mieux cerner les conséquences de ces recherches à caractère génétique.

Recherches à interdire

THÉRAPIE GÉNIQUE GERMINALE

Bien qu'elles ne semblent pas encore avoir été entreprises sur l'homme, mais compte tenu des possibilités qu'elles le soient à l'avenir, le Comité recommande d'interdire toutes recherches visant à la thérapie génique germinale c'est-à-dire toute modification artificielle du génome humain par transgénose (ou production de chimères) transmissible à la descendance.

La transgénose somatique (si elle ne risque pas d'atteindre les cellules germinales) n'est pas concernée par cette interdiction et fera l'objet d'un avis ultérieur.

RECHERCHES SANS JUSTIFICATIONS SCIENTIFIQUES NI ÉTHIQUES

Le Comité recommande également l'interdiction de toutes recherches ayant pour objet la transplantation d'embryons entre l'homme et l'animal ainsi que celles concernant la gestation masculine.
Il considère que n'ont aucun fondement scientifique, aujourd'hui, les recherches dont la finalité serait la réalisation d'une gestation complète in vitro (ectogenèse) ou l'implantation d'embryons dont le développement est initié sans apport de spermatozoïdes (parthénogenèse).

Recommandations particulières relatives aux recherches sur des ovocytes dits surnuméraires

La recherche sur des ovocytes surnuméraires avant leur fécondation éventuelle soulève deux problèmes particuliers: celui relatif aux conditions de leur obtention et celui relatif au sort à réserver aux embryons qui résulteraient de leur fécondation.

A) CONDITIONS D'OBTENTION DES OVOCYTES

• Les ovocytes peuvent être obtenus à l'occasion d'une FIVETE. Dans l'état actuel de nos connaissances on ne peut, compte tenu de la variabilité observée, préjuger de la réussite effective d'une fécondation:
L'utilisation d'ovocytes pour la recherche réduit les chances de réalisation d'enfant. Le couple doit donc donner son consentement qui ne peut être formulé que sur la base d'une information complète pour la réalisation de son projet d'enfant. L'utilisation pour la recherche d'une partie des ovocytes recueillis à l'occasion du programme clinique de la FIVETE ne peut intervenir sans le consentement écrit du couple, exprimé après une information complète portant notamment sur le nombre d'ovocytes affectés à la recherche.

• Les ovocytes susceptibles d'être obtenus à l'occasion de certaines interventions médicales non liées à la FIVETE, ne peuvent être prélevés en vue d'une utilisation pour la recherche sans le consentement écrit de la femme.

• En dehors des deux cas précédents, il n'est pas légitime de prélever, à seule fin de recherche, des ovocytes après stimulation ovarienne, même avec le consentement de la femme.

B) SORT À RÉSERVER AUX EMBRYONS RÉSULTANT DE LA FÉCONDATION.

La fécondation des ovocytes dans un but de recherche ne peut avoir lieu. Il s'agirait de fécondations contraires au principe énoncé ci-dessus.

Toutefois, on peut envisager, à titre diagnostique, que la fécondation puisse être obtenue avec le sperme du mari, (à l'exclusion des tests de fécondation dite croisée). Il appartiendra au couple de décider, en accord avec le médecin, de la réimplantation des embryons ainsi obtenus, de leur destruction ou de leur don en vue de la recherche, comme s'il s'agissait d'embryons surnuméraires. Ces embryons seront alors soumis aux règles ci-dessus énoncées.

C) LES RECHERCHES SUR LES OVOCYTES DOIVENT ETRE MENÉES PAR DES ÉQUIPES AGRÉÉES ET PLACÉES SOUS LA RESPONSABILITÉ D'UN BIOLOGISTE ET D'UN MÉDECIN DE COMPÉTENCE RECONNUE. Elles doivent au préalable faire l'objet d'un examen par un Comité d'éthique.

Les recherches sur la congélation des ovocytes pour lesquelles les données actuellement disponibles chez l'animal sont insuffisantes, montrent que les risques de fécondation anormale sont plus élevés: dans l'état actuel, les embryons humains qui seraient obtenus après décongélation ne doivent pas être transplantés.

Le Comité recommande que soit établi d'ici deux ans un premier bilan des recherches effectuées sur la congélation des ovocytes. Ce bilan devrait permettre d'établir les conditions d'une éventuelle réalisation d'essais cliniques sur ce sujet.

Recommandations relatives aux recherches sur l'embryon animal.

Les recherches sur l'embryon humain doivent être subordonnées au progrès de la recherche animale. Mais l'expérience montre que les résultats de cette recherche peuvent être aisément et parfois hâtivement transposés à l'homme. Il est souhaitable que soient mis en place les moyens d'évaluer sur le plan éthique l'évolution actuelle de certaines disciplines telles que la génétique et la biologie du développement.

Le Comité souhaite à cet égard coordonner ses réflexions avec l'activité des organismes de recherche.

Recommandations concernant les conditions d'agrément des centres de fécondation in vitro.

En raison de l'importance primordiale que revêt, pour l'individu et pour la société leur activité, les centres de procréation artificielle ne sauraient relever ni pour leur création, ni pour leur fonctionnement, de la libre initiative.

En conséquence, aucun centre de procréation artificielle ne doit être créé, ni ne doit fonctionner, sans avoir reçu l'agrément des Pouvoirs publics. Cet agrément ne doit être accordé qu'aux centres dont les personnels scientifiques et médicaux, de valeur technique éprouvée, seront considérés comme étant pleinement en mesure d'accueillir, d'informer et d'assister les couples demandeurs.

Exerçant leur activité sans finalité commerciale, ils devront s'engager à respecter les principes éthiques auxquels est subordonnée la procréation in vitro.

Chaque agrément doit être précédé de la consultation et de l'avis du Comité consultatif national d'éthique ou d'une instance nationale spécialement instituée à cette fin.

Un contrôle doit être effectué pendant le cours de leur activité selon les modalités adéquates, sur le respect par les centres, des impératifs qui leur ont été imposés et dont la transgression pourrait entraîner le retrait d'agrément.

Les centres de procréation artificielle existant à la date de l'entrée en vigueur d'une réglementation ne pourront poursuivre leur activité qu'à la condition d'obtenir leur agrément.

Les conditions ci-dessus énoncées doivent être appliquées aux activités de recherche sur les gamètes et les embryons selon les impératifs éthiques propres à ces activités.

Le Comité émet le souhait que dans toute la mesure du possible, les équipes pratiquant la fécondation artificielle soient distinctes des équipes de recherche. Cette indépendance devrait spécialement être réalisée pour les recherches sur des embryons dont la transplantation ne peut plus être envisagée. Il voit dans cette séparation un moyen d'éviter que la fécondation ne comporte a priori une finalité expérimentale.

Le Comité recommande aux Pouvoirs publics de veiller au respect par les centres des recommandations énoncées par le présent avis.

Les autorités chargées du contrôle des centres de fécondation artificielle et de recherche doivent pouvoir s'informer à tout moment de la situation de l'ensemble des centres ou sont conservés, à l'état congelé, des embryons, afin de se trouver en mesure de garantir avec le concours des comités d'éthique la transparence des pratiques médicales et de recherche.

Le Comité attire l'attention des conseils scientifiques des institutions de recherche afin qu'ils veillent de leur côté au respect par les centres et les chercheurs des recommandations énoncées par le présent avis.

Il appartient enfin aux Pouvoirs publics de tirer les conséquences de l'éventuelle transgression des exigences éthiques et scientifiques de la recherche biomédicale sur les embryons humains, après avoir mis en place les moyens d'en garantir l'effectivité (notamment quant au rôle des Comités d'éthique et du Comité consultatif national).

Ce n'est qu'à ces conditions que les responsables publics et la société pourront assurer la régulation des pratiques cliniques ou scientifiques et pourront envisager les adaptations ou les révisions que ces recommandations pourraient justifier à l'avenir.

Contribution de Jean Gelamur au présent avis.

Cet avis pose la question du niveau de respect dû à l'embryon humain. Il se situe dans une réalité qui nie ouvertement des convictions éthiques fondamentales.

Il est légitime qu'il fasse état des réserves et des objections présentées par certains membres du Comité. L'expression de ces divergences stimule la réflexion éthique. Celle-ci s'impose au plus haut point lorsque les progrès de la science interpellent fortement les consciences, comme c'est le cas pour la fécondation in vitro et les recherches sur l'embryon humain.

J'estime que la recherche conduit à considérer l'embryon comme un instrument. Au lieu d'avoir avec lui un rapport qui respecte l'autonomie de la vie embryonnaire (9), on instaure par la recherche un rapport de toute puissance sur l'embryon.

Or, à mon sens, le niveau de respect qui lui est dû, dès la fécondation, implique qu'on lui laisse la chance de naître et qu'on n'attente pas à sa vie.

En outre, par la recherche, on met le doigt dans un grave risque d'engrenage.

C'est pourquoi la recherche sur l'embryon humain, si elle s'accompagne de la destruction de celui-ci, ne me paraît pas acceptable.

Je suis donc opposé à la partie de l'avis concernant les recherches qui mettent en péril la vie de l'embryon, celles spécialement sur les embryons surnuméraires et la production d'embryons à des fins diagnostiques à partir d'ovocytes surnuméraires.

Cependant, "puisque la recherche sur l'embryon humain est une réalité", il est nécessaire de prévoir des règles déontologiques restrictives et un contrôle extérieur rigoureux pour empêcher, dans toute la mesure du possible, la recherche de dériver. Cette préoccupation me semble présente dans l'avis.
En ce qui concerne la FIVETE, j'accepte personnellement son principe et je reconnais la valeur déontologique de nombre de recommandations proposées, notamment celles relatives à l'information et au consentement du couple, et celles "d'éviter de féconder plus d'ovocytes qu'il parait raisonnable et prudent en vue de la transplantation".

Mais j'émets de fermes réserves éthiques sur les risques entraînés par les pratiques autorisées: destruction fréquente d'embryons surnuméraires, constitution de stocks d'embryons.

Pour ces raisons, je signifie mon abstention sur cette partie de l'avis, en exprimant le souhait que toutes les précautions soient prises par les Centres, à la demande des couples, pour que les embryons procréés puissent être effectivement réimplantés dans des conditions satisfaisantes.

Jean Gelamur
Décembre 1986

---

(9) L'embryon, personne humaine potentielle, représente en effet l'émergence d'une nouvelle vie humaine, organisée génétiquement comme une entité distincte, orientée vers son futur développement et appelée à devenir un membre personnalisé de l'espèce humaine

Rapport scientifique

Une macromolécule codée, un gène, un chromosome, un ovocyte: tout cela est de l'ordre du vivant. Mais rien de cela n'est apte à naître. Si l'on obtenait un jour le développement complet d'un ovocyte ou d'un spermatozoïde humain, il serait impossible de parler de naissance. Le "pas encore né" ne commence qu'avec l'œuf fécondé que la méiose et l'amphimixie ont fait singulier, c'est-à-dire imprévisible quoique déterminé. Naître comme individu c'est être produit différent de tout autre, et non pas re-produit

Georges Canguilhem in *Biologie et devenir de l'Homme*
actes du Colloque mondial, Paris, 1976

Introduction

La fécondation in vitro et le transfert d'embryons chez l'homme (FIVETE) n'ont pu devenir des moyens de lutte contre certaines formes d'infertilité qu'après de nombreuses années de recherches menées initialement par quelques équipes dans le monde.
Or ces recherches, aujourd'hui en pleine expansion, impliquent l'utilisation d'embryons humains. Doit-on alors en refuser le principe, même si elles permettent les progrès de la médecine et de la science ? Si on admet ces recherches, quelles sont les justifications et les limites que l'on peut apporter à leur mise en œuvre ?
Ce rapport présente les principales données scientifiques susceptibles aujourd'hui d'éclairer la réflexion éthique qu'appelle la réponse à ces questions importantes.
Il présente l'état actuel de recherches, qui associent étroitement à la réalisation d'expérimentations cliniques l'obtention de données à caractère fondamental, et s'inspirent largement des expériences réalisées chez l'animal.
Les perspectives offertes sont examinées en anticipant quelques uns des résultats que l'on peut attendre des travaux en cours.
N'est envisagé, toutefois, que l'avenir proche de la FIVETE, tant il est vrai que le rapide développement scientifique que l'on observe aujourd'hui permettrait d'imaginer, dans le futur, un bouleversement complet des conditions de la procréation humaine.

Qu'entend-on par embryon humain in vitro ?

Définition de l'embryon

Dans son acception générale, on utilise le terme d'embryon pour désigner le stade du développement qui marque le passage d'une cellule unique, l'œuf, à un ensemble complexe de cellules, le fœtus. Au cours de cette période, l'œuf commence par se diviser, puis les cellules obtenues se différencient les unes des autres et s'organisent pour définir progressivement les caractéristiques propres du fœtus (voir annexe 1).

Dans la pratique scientifique, on utilise également (et le plus souvent indifféremment), les termes de zygote ou d'œuf segmenté, (plus rarement de pré-embryon), pour désigner la période correspondant, chez les mammifères, aux toutes premières divisions cellulaires (4 a 6), avant que n'apparaissent les deux lignées de cellules à partir desquelles se forment, soit le disque embryonnaire ou bouton embryonnaire (appelé également la masse cellulaire interne), soit une partie du futur placenta (le trophoectoderme ou trophoblaste). On se réfère aussi couramment à l'embryon aux stades pré ou post implantatoires pour désigner les périodes de développement situées avant ou

après l'implantation dans l'utérus maternel. Le mot de fœtus est utilisé pour désigner les stades de développement à partir desquels tous les principaux organes sont constitués, et la forme générale, caractéristique de l'espèce, acquise (chez l'homme, la fin de la huitième semaine après la fécondation).

- Des définitions plus précises du terme “embryon” ont été proposées, notamment pour fonder des décisions relatives aux limites de l'utilisation de l'embryon humain dans les programmes de procréation artificielle. Ces définitions aboutissent aujourd'hui à désigner par le même mot des réalités différentes.

- On a ainsi défini l'embryon humain, soit pas les stades de développement situés dans l'implantation (sixième jour après la fécondation, Commission Waller, Australie 1983), soit par la période correspondant aux six et huit premières semaines qui suivent la fécondation (Commission Warnock, 1984, Commission de reforme du droit de l'Ontario, 1984). Plus récemment, on a proposé de réserver le terme d'embryon humain aux stades de développement postérieurs à la formation d'un axe de symétrie (ligne primitive), c'est-à-dire, environ le quatorzième jour après la fécondation, dernier stade où des jumeaux identiques peuvent vraisemblablement être formés; le terme “préembryon” sert alors à désigner l'ensemble des stades de développement antérieur (European Medical Research Council 1986, American Fertility Society 1986).

- Cette absence de consensus illustre bien la difficulté qu'il y a à vouloir cadrer de façon précise un processus continu marqué par une série d'événements importants comme, par exemple, la mise en fonction du génome propre de l'embryon, l'apparition des premières différenciations cellulaires, l'implantation dans l'utérus de la mère ou la réalisation de l'organogenèse.

- La désignation des limites précises, pour la définition de l'embryon humain, résulte en fait d'une démarche utilitaire qui, à elle seule, ne peut fonder notre représentation du début de la vie d'un être vivant. En outre, le recours a un mot nouveau comme celui de “pré-embryon”' (rarement employé dans les publications scientifiques) risque d'accréditer l'idée que l'embryon pourrait pendant un temps être traité différemment. avec moins de considération, notamment pour les interventions liées à la recherche, ceci du fait qu'à ces stades, seule, une partie des cellules constituera le futur fœtus, l'autre partie participant à la formation du placenta.

- Il apparaît donc préférable de retenir une définition générale de l'embryon humain.

Suivant en cela la proposition du Conseil de l'Europe (CAHBI, 1986) on désignera par embryon tous les stades de développement du zygote, avant le stade fœtal qui est atteint à la huitième semaine de la grossesse.

L'embryon humain in vitro, l'embryon “surnuméraire”.

- Par embryon humain in vitro on entend l'embryon issu d'une fécondation réalisée en dehors de l'organisme maternel, puis maintenu dans un environnement artificiel avant son transfert éventuel. Il se distingue de l'embryon in vivo qui résulte d'une fécondation naturelle ou après insémination artificielle (IA).

- Les embryons humain in vitro sont créés dans le cadre des programmes de FIVETE, moyen thérapeutique aujourd'hui reconnu de lutte contre l'infertilité du couple.

- La technologie de la FIVETE (voir annexe 2) consiste, en pratique, à prélever les ovocytes mûrs directement dans l'ovaire des patientes, par laparoscopie, puis à les mettre en contact avec le sperme du conjoint pour être fécondés in vitro. Une variante de la FIVETE, désignée par le signe GIFT (pour *gametes intra fallopian transfer*) consiste à

replacer immédiatement les ovocytes (en général deux à trois) avec le sperme dans l'oviducte; la fécondation peut alors être réalisée in vivo mais après exposition des gamètes dans un milieu de culture in vitro. En moyenne, 50 à 70 % des ovocytes sont fécondés, les taux de succès sont toutefois variables et dépendent notamment de la qualité du sperme du conjoint. Les embryons sont maintenus en culture in vitro à 37° pendant un à trois jours avant leur transplantation. Au cours de cette période, ils se segmentent pour atteindre le stade de huit à seize cellules; la segmentation des embryons in vitro est semblable, quoique souvent plus lente que celle des embryons in vivo. Dans les deux cas, il existe un taux de pertes important du fait de l'échec fréquent de l'implantation. Toutefois, le taux d'échec est plus élevé avec les embryons in vitro, puisqu' on estime que, transplantés individuellement ils ne peuvent aboutir à une naissance que dans moins de 10 % des cas, alors que ce taux est de 25 à 20 % avec les embryons in vivo.

- Pour augmenter les chances d'une patiente d'avoir un enfant, on a développé des méthodes de stimulation de l'ovaire qui permettent en une seule intervention de recueillir plusieurs ovocytes. En effet, il a été observé que le pourcentage de grossesse augmente rapidement en fonction du nombre d'embryons transplantés : on obtient alors environ 20 % de naissances, après transfert de trois embryons, (et près de 30 % après transfert de cinq embryons). Mais cette augmentation se traduit par un plus grand nombre de naissances multiples.

Un traitement hormonal permet de recueillir en moyenne plus de trois ovocytes (quatre à cinq); la réponse individuelle est très variable et quelquefois ce sont plus d'une dizaine d'ovocytes murs qui seront disponibles pour la fécondation. Comme, en pratique, on tend maintenant à ne transplanter simultanément au maximum que trois embryons (pour limiter le risque de grossesses multiples), on dispose régulièrement d'embryons "surnuméraires" .

- Cette situation a amené à développer la technologie de la congélation qui permet de disposer des embryons non transplantés immédiatement, pour d'éventuelles tentatives ultérieures.

La congélation de l'embryon peut être réalisée avec succès à tous les stades du développement, depuis le stade une cellule (deux pronoyaux) jusqu'au stade blastocyste (quatre jours environ après la fécondation). Une partie seulement des embryons (60 à 80 %) survit à ce traitement: ils conservent alors leurs capacités de développement normal, mais on ne connait pas encore les taux de succès que l'on peut attendre d'une utilisation en routine de cette technologie. La congélation de l'ovocyte mûr entraîne, à la fois, une réduction du taux de fécondation et une augmentation des fécondations anormales.

- La FIVETE produit donc régulièrement des embryons humains in vitro "surnuméraires". Ce terme, couramment utilisé, recouvre en réalité deux situations différentes.

La première correspond aux embryons qui seront transplantés ultérieurement pour assurer la réalisation du projet du (ou d'un) couple d'avoir un enfant. Ces embryons sont tous congelés et les données disponibles chez l'animal montrent qu'ils peuvent, selon toute vraisemblance, être conservés pendant de très longues périodes sans que leur viabilité soit compromise. La seconde correspond aux embryons qui ne seront pas utilisés dans le cadre du projet du (ou d'un) couple; ces embryons excédentaires sont, soit le plus souvent congelés, soit affectés immédiatement à la recherche.

- Enfin, il convient de noter ici qu'on ne peut, en toute rigueur, parler d'ovocytes surnuméraires ou en excès, car les aléas de la fécondation in vitro ne permettent pas, même en cas de production importante, de préjuger du nombre d'ovocytes qui seront effectivement fécondés et qui permettront de réaliser le projet du couple.

L'état actuel des recherches sur l'embryon

Cas de l'embryon humain in vitro

- Les méthodes employées dans le cadre des programmes de FIVETE sont en constante évolution; leur mise en œuvre amène les équipes biomédicales à développer une activité de recherche, tant pour s'assurer de la maîtrise de technologies déjà existantes, que pour en définir de nouvelles et connaître les conditions optimum de leur utilisation.

- On ne dispose aujourd'hui en France, ni du recensement de ces activités de recherche, ni des évaluations de leur impact sur les procréations artificielles, ni des évaluations éthiques de leur déroulement. Les seules références accessibles sont les publications des revues scientifiques et médicales, et les communications des congrès.

On peut regrouper ces recherches en trois catégories:

- La première concerne les nombreux essais cliniques réalisés lors de la pratique en routine de la fécondation in vitro et du transfert d'embryons. Ces essais portent essentiellement sur la définition des traitements de stimulation de l'ovaire, sur les conditions de maturation des ovocytes et des spermatozoïdes, et sur la composition des milieux de culture. Leur but est de confirmer des observations qui laissent penser que la modification proposée dans l'essai apportera un bénéfice immédiat au couple, car elle augmentera l'efficacité et la sécurité de la FIVETE ou permettra un plus grand confort pour les patientes, voire une diminution du coût des interventions. Ces recherches permettent la description du comportement des cellules de l'embryon (ou des gamètes) au cours de la période in vitro. Elles peuvent revêtir un caractère fondamental, par exemple avec l'étude des signaux biochimiques échangés entre l'embryon (ou l'ovocyte) et le milieu environnant. Les biologistes fondent leur décision sur l'opportunité de la transplantation en prenant en compte l'aspect des embryons après l'essai.

- Une deuxième catégorie de recherches est formée par les essais cliniques dont le but est la mise au point de méthodes jusqu'alors peu ou pas employées chez l'homme. A la différence de la première catégorie, ces essais sont le plus souvent sans bénéfice immédiat pour les patientes et entraînent la destruction d'une partie des embryons utilisés : c'est le cas, par exemple aujourd'hui, avec la congélation des embryons. Notons qu'à ce jour une seule équipe a sollicité du Comité national d'éthique un avis sur la réalisation de ce type d'intervention.

- Enfin, une troisième catégorie de recherches concerne l'acquisition des connaissances nécessaires à une future (et éventuelle) application clinique: description fine de la structure des cellules; définition (aspect, importance numérique) des anomalies chromosomiques après fécondation et culture; mesure de paramètres cellulaires comme la perméabilité ou le potentiel électrique des membranes; mesure de l'activité de l'embryon à partir des synthèses protéiques, etc. Ces recherches ont souvent un caractère fondamental. Elles impliquent, en général, la destruction des embryons. Elles permettent d'étendre à l'embryon humain des résultats acquis chez l'animal. C'est le cas, par exemple aujourd'hui, de la congélation de l'ovocyte ou de la fécondation par micro injection de spermatozoïdes issus de sperme apparemment non fécondant.

- Aujourd'hui, on assiste non seulement à l'augmentation du nombre de couples infertiles, mais aussi à une extension progressive des indications médicales de la FIVETE; celle-ci a d'abord été utilisée dans les stérilités féminines dues à l'obturation des oviductes, mais rapidement d'autres indications ont été retenues (1) concernant notam-

1) Les procréations artificielles : rapport préliminaire à Monsieur le Premier Ministre - La Documentation française,1986.

ment des inféconditées féminines partielles naturelles (déséquilibre hormonal) ou acquises (infection). Ces indications ont été étendues aux cas d'infertilité masculine qui représentent 20 % des cas d'infertilité du couple".

Or, au même moment de nouvelles perspectives s'offrent aux recherches sur les embryons humains in vitro. Ainsi, propose-t-on d'utiliser les cellules de l'embryon pour étudier certaines de ses caractéristiques génétiques, notamment celles qui permettraient de prédire l'existence d'anomalies liées à des maladies. Certains même évoquent la possibilité, toutefois encore lointaine, de corriger des défauts génétiques dont pourrait être porteur l'embryon.
Avant de voir ce que l'on peut aujourd'hui attendre des recherches sur l'embryon humain in vitro, il convient de mieux cerner ce que sont les recherches chez l'animal et notamment les méthodes qu'elles utilisent.

Cas de l'embryon animal

LES OBJECTIFS

- Fondamentalement, ces recherches visent à la compréhension des événements qui permettent à une cellule unique, (l'œuf) résultant de la fusion de deux gamètes de se développer pour donner un être vivant.

Le développement se réalise par la multiplication des cellules, leur différenciation et l'acquisition des formes et des fonctions spécialisées de l'organisme. Il résulte de l'activité différentielle des gènes, fragments d'ADN portés par les chromosomes. Ce processus complexe est encore peu compris. On ne sait, notamment, toujours pas comment se scelle le destin des cellules qui, à l'issue d'une période de multiplication, trois, quatre cycles cellulaires chez les mammifères, se différencient les unes des autres. On ne sait pas non plus comment, à partir des signaux qu'échangent les cellules entre elles, et avec leur environnement naturel peut se constituer le fœtus. Enfin, on connait encore très peu les régions du génome qui jouent un rôle prépondérant au cours du développement, et on ne sait pas comment le programme génétique a pu être modifié avec l'évolution des espèces.

- Les recherches sur l'embryon animal sont entreprises également pour contrôler "in vivo" des aspects du fonctionnement de cellules maintenues en culture "in vitro". Ainsi, pour les travaux concernant l'évolution de certaines cellules tumorales qui reproduisent les différenciations que l'on observe au cours d'une embryogénèse normale. Ainsi également, pour l'étude de l'effet des mutations (spontanées ou provoquées) qui interfèrent avec les processus de la différenciation de la morphogenèse.

- Enfin, les recherches peuvent avoir pour finalité celle de répondre à la demande de différents secteurs de l'activité économique: l'industrie pharmaceutique, pour étudier l'effet tératogène éventuel de nouvelles molécules, mais surtout l'agriculture et l'agro-industrie où les recherches sur l'embryon ont permis, ces dernières années, de réaliser des progrès importants dans la maîtrise de la reproduction des espèces domestiques et dans la diffusion du progrès génétique obtenu après sélection des meilleurs reproducteurs.

LES PRATIQUES EXPÉRIMENTALES

La production des embryons est, en général, assurée par stimulation hormonale des femelles donneuses. On constate, que pour une espèce donnée, le nombre des ovocytes obtenus après traitement peut varier considérablement selon les animaux (aucun ovocyte à plusieurs dizaines). Cette variabilité est observée même avec des lignées consanguines de souris et les recherches consacrées à l'obtention d'un nombre

réduit, mais constant, d'embryons (travaux sur les naissances gémellaires chez les bovins) n'ont, à ce jour, pu aboutir.

La fécondation in vitro n'est maîtrisée que chez quelques espèces de laboratoires (souris, lapins) et fait l'objet de nombreuses recherches, notamment chez la plupart des espèces domestiques ou les taux de succès sont très faibles. Les embryons animaux sont donc le plus souvent fécondés in vitro. Les recherches portent principalement sur l'étude des mécanismes de reconnaissance entre les deux cellules sexuelles, sur les modifications de la membrane des spermatozoïdes, le franchissement ovulaire et la fusion des deux gamètes; la fécondation inter espèces est peu utilisée, sauf dans un cas particulier: celui du "test du Hamster", utilisé en médecine pour évaluer l'hypofécondité masculine: les spermatozoïdes humains sont mis en présence d'ovocytes de hamster spécialement préparés pour tester leur fécondance; en cas de fécondation, l'embryon ne se développe pas au delà du stade de deux cellules.

La conservation de l'embryon par congélation est maîtrisée chez plusieurs espèces, mais pas toutes (exemple: échec avec l'embryon de porc). Il est maintenant établi que l'exposition prolongée (plusieurs années) aux très basses températures ne réduit pas les chances de survie de l'embryon et ne provoque pas d'augmentation du taux d'anomalies.

Par contre, on dispose encore d'un recul insuffisant en ce qui concerne la congélation de l'ovocyte; les taux de succès obtenus à ce jour (souris, lapins) sont faibles et, bien que l'aspect morphologique soit souvent conservé après décongélation, on note fréquemment des fécondations anormales et parfois des altérations des structures cellulaires (fuseau mitotique).

La culture in vitro est largement utilisée avec les embryons précoces car elle permet d'intervenir sur son développement avant sa transplantation dans une femelle receveuse. On dispose aujourd'hui de milieux chimiquement définis capables d'assurer la poursuite apparemment normale du développement. Mais les chances qu'a l'embryon cultivé in vitro, de se développer à terme, après transfert, diminuent rapidement quand la durée de culture augmente. Ce constat vaut pour toutes les espèces au delà de quarante-huit heures de culture.

La culture de l'embryon peut aussi être utilisée pour l'établissement de lignées de cellules qui conservent les potentialités de différenciation des cellules de l'embryon précoce, mais qui ne s'organisent pas entre elles comme au cours de l'embryogenèse normale. Ces lignées de cellules ont des caractéristiques voisines de celles de cellules particulières (les tératocarcinomes) utilisées comme modèles d'étude du déroulement des séquences de la différenciation cellulaire. Elles constituent un matériel précieux, notamment pour les travaux de génétique moléculaire. On ne sait aujourd'hui les obtenir qu'à partir d'embryons entiers (et non à partir de cellules isolées, par biopsie, de cet embryon).

Enfin, la culture permet de suivre in vitro une phase donnée de l'embryogenèse tardive, et d'étudier les effets de l'environnement (effet toxique de médicaments par exemple) ou l'apparition des anomalies de développement. Des techniques ont été définies qui permettent le respect de la morphogenèse mais sur une courte période (seulement quelques jours). Au delà de la période implantatoire, il existe, en effet, plusieurs phases critiques du développement qui empêchent aujourd'hui de réaliser in vitro le déroulement de l'ensemble de la gestation.

- La reconstitution d'embryons précoces par micromanipulation des cellules entières ou de leurs noyaux est une approche expérimentale utilisée maintenant aussi bien pour les études d'embryologie fondamentale que pour les recherches à finalités économiques (espèces domestiques).

A partir d'agrégation d'embryons dont les caractéristiques génétiques sont différentes, on peut produire des chimères qui permettent l'étude de l'origine des tissus qui constituent l'organisme. On peut aussi, après scission d'un embryon en deux, obtenir des jumeaux identiques (voire exceptionnellement en renouvelant l'opération, des quadruplés), pratique qui se développe maintenant en agriculture.

Le transfert nucléaire est utilisé pour étudier les modifications fonctionnelles du noyau au cours de la différenciation des cellules. Cette technique, maîtrisée depuis peu, sert à explorer, chez les mammifères, les possibilités encore très réduites du clonage, c'est-à-dire, de la multiplication d'un être vivant après transfert du noyau et de ses cellules dans un œuf fécondé et énuclé. Elle permet aussi d'étudier quelle est la contribution respective du génome (ensemble des chromosomes), d'origine mâle et femelle, dans le développement. Ainsi, il a pu être montré récemment que l'obtention chez les mammifères d'un être vivant à partir d'un seul parent génétique (parthénogenèse, androgenèse, embryons uniparentaux résultant, par exemple, de la fusion de deux œufs non fécondés), n'était, pour l'instant, qu'une idée sans fondement scientifique.

L'induction de modifications dans le patrimoine génétique des embryons est une approche utilisée dans de nombreux laboratoires (surtout chez la souris), pour étudier comment s'effectue le contrôle de l'expression des gènes (ou de groupes de gènes). Les modifications peuvent être le résultat de mutations induites artificiellement (radiations, substances chimiques...) ou être provoquées par injection de gènes au début du développement (transgénose), dans un pronoyau de l'œuf tout juste fécondé (pendant la période de quelques heures qui précède la réunion des génomes mâle et femelle): ces méthodes complètent les possibilités offertes par la génétique classique avec le croisement de lignées sélectionnées. Un grand nombre de gènes, clonés et recombinés par les méthodes de la biologie moléculaire, sont aujourd'hui disponibles. Dans un nombre de cas peu élevé (10 % environ), mais tout de même significatif, le gène s'intègre avant la première division de l'œuf et est transmis au même titre que l'ensemble des gènes. Il n'est pas possible aujourd'hui de diriger l'intégration du gène en un point précis du génome (qui en comprend plusieurs dizaines de milliers).

On peut, néanmoins, obtenir chez ces animaux transgéniques l'expression correcte du gène étranger (quelques pour cent des œufs injectés) et sa transmission aux descendants de ces animaux. Le gène injecté peut également, par une mauvaise insertion, venir détruire un (ou plusieurs) gène(s) et favoriser l'apparition de nouvelles mutations qui serviront, elles aussi, de modèles pour des études sur la coordination de l'expression des gènes.

D'autres méthodes de modification du génome sont à l'étude, comme par exemple l'infection de l'embryon par des virus recombinés, ou la formation de chimères par injection de cellules particulières (cellules EK) dans le blastocyste.

Cette approche peut être complétée par l'analyse directe du génome de l'embryon dans le but de repérer des anomalies précoces ou l'existence de gènes s'exprimant au cours des premières différenciations (implication des oncogènes cellulaires par exemple). On fait appel, dans ce cas, soit aux techniques classiques de l'histologie (caryotypie), soit à l'utilisation de gènes marqués (sondes géniques) qu'on hybride aux gènes cellulaires.

Cette approche commence à être utilisée en agriculture pour prédire le sexe des embryons avant transfert.

Perspectives des recherches sur l'embryon humain in vitro.

FIVETE et maîtrise de la fertilité.

Les recherches sur l'embryon humain qui visent à améliorer la FIVETE devraient, par rapport à d'autres voies de recherches sur l'embryon, être considérées aujourd'hui comme prioritaires.

En effet, la FIVETE reste un mode de procréation qui n'est pas très efficace, puisqu'il faut en moyenne effectuer huit à dix tentatives de recueil d'ovocytes pour obtenir une naissance. Ce taux moyen de succès est environ deux fois plus faible que le taux estimé de la fécondation naturelle. Certains des couples qui ont recours à la FIVETE, bénéficient, dès la première intervention, d'un résultat positif alors que d'autres semblent voués à l'échec malgré des tentatives répétées. La majorité doit affronter, non seulement les nombreuses contraintes imposées pour assurer la réalisation du protocole de la FIVETE (2), mais aussi l'incertitude sur les chances de succès de chaque intervention. Ces résultats expliquent, en grande partie, le coût élevé de cette forme de procréation médicalement assistée: le prix de revient d'une tentative de FIVETE était, en 1985, estimé à environ 15 000 francs (3) et le coût de la naissance d'un enfant à plus de 150 000 francs. (de 70 000 francs a 300 000 francs selon les équipes).

L'amélioration de la FIVETE passe par une meilleure maîtrise des événements biologiques, qui s'enchaînent depuis la stimulation de l'ovaire jusqu'au déroulement de la grossesse. En effet, on observe surtout un arrêt du développement au moment de l'implantation (entre le sixième et le quinzième jour): celle-ci ne se réalise complètement que dans 15 à 30 % des cas. Ce taux d'échec élevé résulte de plusieurs causes telles que la transplantation de l'embryon dans l'utérus à des stades de développement se déroulant normalement dans les trompes (désynchronisation), les modifications hormonales de l'environnement utérin sous l'effet du traitement de stimulation de l'ovaire, ou les différences importantes de qualité entre embryons: on estime que 25 % environ des embryons sont porteurs d'anomalies chromosomiques incompatibles avec le développement à terme.

Les recherches devraient donc porter sur toutes les phases de la période in vitro avant et après la fécondation. Une grande partie peut être effectuée sans intervention directe sur l'embryon, notamment à partir du (ou des) milieu (x) dans lesquels ils sont placés avant transplantation. Ces recherches permettent, par exemple, l'étude des signaux échangés entre l'embryon in vitro et son environnement. Dans un certain nombre de cas, elles devraient pouvoir être complétées par des recherches qui excluent la transplantation des embryons, soit pour analyser différents aspects de son activité cellulaire (métabolisme, activité de synthèse du génome...), soit pour vérifier si les traitements effectués ont altéré des fonctions impliquées dans la poursuite du développement normal (par exemple pour apprécier la "toxicité" d'un composé du milieu ou pour estimer l'efficacité d'un protocole de conservation à basse température).

Ces travaux peuvent être étendus à l'étude de la régulation de la fertilité, par la définition de nouvelles méthodes contraceptives visant à modifier la physiologie des gamètes ou de l'embryon. Dans ce cas, le recours à des embryons surnuméraires est nécessaire pour préciser in vitro l'effet de ces méthodes sur le développement précoce. La mise en œuvre de ces recherches soulève plusieurs questions qui dépassent largement le contexte scientifique et médical.

(2) Voir annexe
(3) Nicole Atthéa : *La fécondation en vitro*, février 1985.

- Sur les conditions d'utilisation des embryons surnuméraires non utilisés dans le cadre du projet du couple, et sur celles relatives aux ovocytes.
Dans quel cadre peut-on disposer de ces embryons ou de ces ovocytes pour la recherche ?
Quel consentement doit-on demander aux parents ?

- Sur la disponibilité des embryons et des ovocytes.
Leur nombre est réduit: par exemple les embryons surnuméraires non utilisés dans le cadre du projet d'un couple, mais disponibles pour la recherche, représenteraient, selon nos estimations, 10 % seulement des embryons surnuméraires, conservés de plus en plus à l'état congelé. Or, certaines recherches nécessitent l'utilisation d'au moins quelques dizaines d'embryons pour permettre une analyse rigoureuse des résultats obtenus. Plusieurs équipes disposent de véritables stocks d'embryons surnuméraires congelés (trois cents à six cents, soit trente à soixante embryons surnuméraires disponibles pour la recherche si on retient notre estimation à 10 %), alors que d'autres équipes ne recourent pas encore à la congélation.

Faut-il alors envisager de recenser les embryons surnuméraires (congelés), non utilisés dans le cadre du projet d'un couple et inciter le regroupement de plusieurs équipes de FIVETE autour d'un projet de recherche ? Faut-il, pour augmenter le nombre d'embryons disponibles autoriser la création d'embryons humains à des fins de recherche ?

- Sur la durée de maintien en culture de l'embryon.
La phase critique de l'implantation se situe entre le sixième et le quinzième jour après la fécondation. Elle a été encore peu étudiée car on ne sait toujours pas cultiver l'embryon humain fécondé in vitro jusqu'à ces stades de développement: aujourd'hui 20 % seulement peuvent atteindre le stade blastocyte après six à sept jours de culture et quelques uns seulement présentent ensuite l'aspect caractéristique de l'embryon en cours d'implantation. La réalisation complète d'une gestation à partir d'un embryon in vitro est donc loin d'être à l'ordre du jour.

Doit-on pour autant ne fixer aucune limite à la durée de culture ? Faut-il fixer une limite arbitraire ou décider au cas par cas en tenant compte des objectifs de chaque recherche ?

A ces questions importantes doit être rattachée celle concernant l'avenir de méthodes alternatives de la FIVETE, telles la greffe ou l'implantation de trompes.

Diagnostic génétique de l'embryon avant transplantation

L'analyse du génome de l'embryon est envisagée dans un but de diagnostic très précoce de maladies génétiques, pour éviter le recours à l'avortement thérapeutique.

On a vu qu'il était possible chez l'animal de séparer de l'embryon quelques cellules isolées, sans pour autant menacer son développement; on sait aussi que l'embryon biopsié peut être congelé. En associant ces deux technologies on peut envisager de ne prendre la décision de transplantation qu'après examen des caractéristiques génétiques des cellules prélevées.

L'analyse des caractéristiques génétiques de cellules isolées connaît actuellement des progrès spectaculaires. Ils portent surtout sur l'augmentation de la sensibilité et la simplicité des méthodes de la biologie moléculaire qui permettent de réaliser certains diagnostics génétiques à partir de quelques cellules seulement (moins d'une dizaine, voire prochainement une seule).

Mais ces méthodes sont peu expérimentées sur les embryons animaux: en effet, les objectifs des recherches chez l'animal n'appellent pas le recours au diagnostic préco-

ce. Une exception récente, toutefois, concerne le diagnostic du sexe sur l'embryon des bovins, mais l'efficacité de son utilisation en routine n'a pas encore été démontrée.

De plus, la fiabilité de ces méthodes n'est, jusqu'à présent, pas encore connue. Il n'existe pas, en pratique, de moyens sûrs permettant de cultiver (et de multiplier) des cellules embryonnaires isolées de façon à pouvoir disposer d'une quantité de matériel suffisant pour des examens.
On peut alors envisager de recourir au clonage de l'embryon par transfert nucléaire pour multiplier à l'identique un embryon donné mais le taux de succès de cette méthode est encore très limité; plusieurs exemplaires pourraient alors être affectés au diagnostic génétique directement ou après leur mise en culture.
On voit donc qu'il est nécessaire de définir au préalable chez l'animal les possibilités réelles du diagnostic génétique de l'embryon in vitro, ceci avant même d'envisager son application à l'embryon humain. Mais, même si une solution pratique et fiable pouvait être trouvée dans un avenir proche, encore faudrait-il considérer les conséquences médicales de son application qui implique obligatoirement au minimum la fécondation in vitro, la congélation de l'embryon pendant le temps des analyses à fin diagnostique, et la transplantation. Le diagnostic génétique de l'embryon pourrait être utilisé pour des couples qui ne peuvent apparemment pas procréer par suite d'avortements spontanés et répétés. Il deviendrait alors possible de ne transplanter que des embryons apparemment sans anomalies (chromosomiques). Mais les couples à risque de concevoir un enfant atteint d'une maladie génétique sont en général des couples féconds. Avec le diagnostic prénatal in utéro, tel qu'il est réalisé actuellement, la grossesse commence, le diagnostic est pratiqué, il y a une interruption de la grossesse si le fœtus est atteint: dans le cas, de loin le plus fréquent, celui des maladies récessives, autosomiques ou liées au chromosome X, 75 % des grossesses iront à terme et l'enfant sera normal; si la transmission est dominante, 50 % conduiront à la naissance d'un enfant normal.
Dans le cas d'un diagnostic sur l'œuf in vitro, il faudrait une fécondation in vitro et ce n'est que dans 10 à 15 % des cas que la grossesse ira à terme bien que l'œuf implanté soit normal.

On remplacera donc les traumatismes physiques et psychologiques de l'interruption de grossesse par les traumatismes physiques et psychologiques de la fécondation in vitro chez un couple fécond.

Il faudra, de toute façon, avoir recours au diagnostic prénatal pour contrôler le diagnostic et pour pallier éventuellement les anomalies, fruits d'une conception naturelle.

La décision d'utiliser des embryons humains in vitro pour des recherches visant à permettre le diagnostic génétique de l'embryon doit donc tenir compte de l'existence, aujourd'hui, des méthodes du diagnostic prénatal in utero. Ce diagnostic est effectué sur des cellules embryonnaires obtenues par prélèvement de villosités choriales, amniocentèse ou prise de sang foetal. Les méthodes offrent différentes possibilités d'analyse chromosomique, ou analyse du gène, soit par l'expression du gène (hémoglobine ou enzymes par exemple), soit par l'étude de l'ADN par des méthodes directes (mise en évidence de la mutation), le plus souvent par des méthodes indirectes (liaison génétique avec un polymorphisme de l'ADN). Ces méthodes peuvent être extrêmement fiables quand elles sont utilisées en routine dans des centres spécialisés.

Modifications du patrimoine génétique de l'embryon

Le transfert de gènes dans les cellules de l'embryon pourrait être envisagé pour réaliser une "thérapie génique" des anomalies dont il est porteur, en remplaçant un (ou plusieurs) gènes défectueux par un (ou plusieurs) gènes intacts.

La réalisation de cet objectif suppose la possibilité d'un transfert de gêne orienté, le gène transfèré devant prendre exactement la place du gène défectueux. Ceci n'est pas encore réalisé avec l'embryon d'animal (voir ci-dessus) et n'a pu être observé que très occasionnellement avec des cellules cultivées. En pratique, le gène transféré s'insère, de façon aujourd'hui non contrôlée et peut, en outre, dans un certain nombre de cas (10 % environ des cas d'insertion), altérer un autre gène et induire des mutations.

Si on suppose que cet obstacle puisse être un jour levé, l'utilisation du transfert de gène sur l'embryon in vitro au début de son développement serait alors susceptible de modifier, non seulement le patrimoine génétique des cellules somatiques du futur fœtus, mais aussi celui de ses cellules germinales puisque celles-ci (dérivant de l'ectoderme primitif) se différencient seulement au cours de la troisième semaine après la fécondation. Le nouveau caractère génétique pourrait alors être transmis aux descendants: cette probabilité est élevée si l'intégration du gène étranger a lieu au stade d'une cellule. La "thérapie génique" par transfert de gènes étrangers dans l'embryon in vitro aboutit donc, de fait, à une modification de son patrimoine génétique transmissible aux générations suivantes: c'est une "thérapie génique germinale".

Une application médicale de cette pratique doit tenir compte d'abord de leur faible efficacité, puisque la probabilité d'intégration correcte du gène injecté n'est aujourd'hui que de quelques pour cent. Elle nécessite de recourir à la fécondation in vitro, l'analyse de l'embryon in vitro pour déceler l'anomalie, et le traitement de l'embryon avant sa transplantation. Enfin il importe d'avoir à l'esprit le fait que, dans les modes de transmission mendeliens, il y a toujours 50 % (caractère dominant) et le plus souvent 75 % des conceptions qui conduisent a la naissance d'un enfant normal. Il y aura donc, parmi les différents embryons obtenus chez un couple à risque, des embryons normaux, (sauf toutefois dans les cas très rares de couples où l'homme et la femme sont chacun homozygotes pour l'anomalie).

Sans même mentionner le coût éventuel d'une telle pratique, est-il concevable de proposer la réimplantation des embryons anormaux après une thérapie génique alors qu'on disposerait d'embryons normaux (qui deviendraient alors des embryons surnuméraires !) ? Un tel programme relève, sur le plan médical, de l'absurde.

Autres recherches

Quant aux idées concernant la réalisation d'une grossesse entièrement artificielle (ectogenèse), voire d'une grossesse masculine, ou celles qui envisagent l'obtention d'enfants à partir d'un seul parent génétique par parthénogenèse ou fusion de deux ovocytes, elles ne reposent aujourd'hui chez l'animal (mammifères) sur aucun fondement scientifique sérieux, et ne peuvent, de ce fait, être considérées aujourd'hui comme des perspectives pour les recherches sur l'embryon humain.

Ces idées montrent néanmoins qu'une évaluation périodique des recherches effectuées chez l'animal est nécessaire pour juger de l'avancée de la science et élaborer une perspective des retombées possibles pour l'embryon humain in vitro.

Annexe 1

Le développement de l'embryon humain

C'est dans les premières heures après heures après l'ovulation que s'effectue la fécondation, c'est-à-dire la rencontre de l'ovule et du spermatozoïde. Cette rencontre a lieu dans les trompes de Fallope (oviductes). L'œuf qui en résulte est alors une cellule unique qui marque le début de la vie embryonnaire. Il mesure environ un dixième de milimètre.

Pendant près de vingt heures, les noyaux des deux cellules parentales restent séparés à l'intérieur du cytoplasme (stade deux pro-noyaux). Ils se rapprochent l'un de l'autre, puis fusionnent.

L'œuf se segmente alors rapidement, d'abord en deux, puis en quatre cellules, quatre jours environ après la fécondation les segmentations ont abouti à un embryon formé de seize cellules qui prennent une configuration particulière : c'est le stade morula qui, in vivo, est constitué à peu près au moment où l'embryon atteint la cavité utérine.

Une première différenciation apparaît alors entre les cellules qui se disposent de façon à former une petite sphère creuse remplie de liquide, caractéristique d'un nouveau stade , le blastocyte : les cellules de la paroi formeront le placenta et les membranes foetales; à l'interieur du blastocyte, une région plus dense de la paroi forme une masse cellulaire interne dont une partie se différenciera à son tour pour donner le futur foetus.

A ce stade de developpement, atteint vers le cinquième jour après la fécondation, l'embryon n'est pas encore attaché à l'utérus maternel. Cet attachement commence à se produire vers le sixième jour et marque le début de l'implantation de l'embryon qui sera achevée vers le quinzième jour. Pendant cette période, le développement interne se poursuit à l'intérieur du blastocyste.

Un deuxième espace rempli de liquide, la cavité amniotique, apparaît à l'intérieur de la masse cellulaire interne. Puis, vers le quatorzième jour, l'embryon acquiert un axe de symétrie avec la formation de la ligne primitive à partir de laquelle s'organisent de nouveaux feuillets cellulaires. Ce que l'on appelle alors le disque embryonnaire apparaît bien délimité et distinct des enveloppes et annexes embryonnaires. Ce stade de développement est le dernier stade auquel, théoriquement, des jumeaux peuvent apparaître.

Suit alors une série de modifications rapides de l'aspect de l'embryon. Vers le onzième jour , le sillon neural se forme puis se transforme en feuillets neuraux qui, en fusionnant, forment vers le vingt-troisième jour l'ébauche de la moelle épinière. Au début de la quatrième semaine, l'embryon mesure 3,5 millimètres. Il a maintenant une forme arquée caractéristique de tous les embryons animaux avec un gros renflement à l'avant qui donnera la tête. Le tube cardiaque primitif est formé et fonctionnel : des îlots vasculaires sanguins sont facilement visibles.

A la deuxième semaine l'embryon a beaucoup grandi puisqu'il mesure alors environ deux centimètres. Les yeux sont formés et les membres apparaissent à l'état d'ébauche. Ils s'allongent au cours de la septième semaine. Les systèmes nerveux et musculaires, bien qu'encore immatures, sont alors formés et l'embryon peut esquisser de faibles mouvements que l'on peut déceler par échographie.

La fin de la huitième semaine marque la fin de la période de l'embryon et le début de celle du fœtus. L'embryon a alors acquis un aspect général caractéristique de celui du bébé. Tous les principaux organes sont formés et vont poursuivre leur développement et leur croissance.

Annexe 2

La FIVETE en pratique

Le processus de la fécondation in vitro requiert une succession d'étapes :
- la première est le recueil d'un ovocyte mature et fécondable ;
- la deuxième est l'obtention de spermatozoïdes fécondants ;
- la troisième est la mise en culture proprement dite ;
- la quatrième est le transfert de l'embryon.

Chacune de ces étapes est nécessaire mais n'est pas suffisante pour assurer l'établissement de la grossesse.

Après un bilan préalable s'assurant de la qualité des spermatozoïdes, l'accessibilité des ovaires et la qualité de l'utérus, la fécondation in vitro peut être envisagée.

PREMIER POINT : RECUEIL D'OVOCYTES MATURES ET FÉCONDANTS.

L'ovocyte préovulatoire est recueilli après une stimulation de l'ovulation, c'est-à-dire après une prise de comprimés ou injections intra-musculaires qui aide la croissance des follicules intra-ovariens. Durant les jours qui précèdent l'ovulation un examen échographique et une prise de sang sont effectués jusqu'à ce que la maturité soit jugée suffisante. Dès lors, l'ovulation est provoquée par l'injection d'HCG.

Le recueil d'ovocyte se réalise sous cœlioscopie (intervention pratiquée sous anesthésie générale), ou sous échographie (pratiquée sous anesthésie locale).

Des échecs sont à noter dès ce stade, certaines femmes ne réagissent pas au traitement, ont une ovulation qui est jugée insuffisante. Ou bien l'intervention a lieu, mais aucun ovocyte n'est recueilli (10 % des cas).

DEUXIEME POINT : L'OBTENTION DE SPERMATOZOIDES FÉCONDANTS.

Après recueil de sperme (par masturbation), celui-ci est traité par centrifugation-diffusion, afin de recueillir les spermatozoïdes mobiles de bonne qualité morphologique. Un seuil de qualité doit être respecté pour espérer une fécondation, ce qui élimine un certain nombre de problèmes masculins pathologiques.

TROISIEME POINT : LA CULTURE IN VITRO DE L'ŒUF.

Plusieurs milieux de culture permettent d'obtenir une fécondation de l'ovocyte humain, selon les constantes physico-chimiques nécessaires aux conditions de culture. Celle-ci dure quarante-huit heures au cours desquelles un embryon de quatre ou six cellules est obtenu. 80 % des ovocytes aboutissent au stade d'embryon : la morphologie correcte de ces derniers ne préjuge en rien d'anomalies chromosomiques ou d'autres anomalies qui pourraient se révéler ultérieurement.

QUATRIEME POINT : L'IMPLANTATION DE L'EMBRYON.

Elle se fait sans anesthésie générale, par l'introduction d'un fin cathéter au travers du col cervical qui dépose au niveau du col utérin l'œuf fécondé, la patiente devant rester au repos ensuite.

Les pourcentages de succès, par tentative, avoisinent les 15 %. Il s'agit ici de 15 % de chances d'avoir un enfant vivant, neuf mois après l'opération.

En effet, il faut attirer l'attention sur la manipulation des chiffres en fonction de l'élément de comparaison des résultats: qui dit grossesse ne dit pas forcément grossesse évolutive puisqu'il y a une perte entre le monitorage de l'ovulation, l'opération elle-même et le transfert d'embryon: celui-ci ne concernera donc qu'une partie des femmes. Il est certain que les pourcentages de succès par transfert seront plus élevés que les pourcentages de succès par femme entrée dans le protocole.

Précisons que le nombre d'embryons obtenus est très variable, puisque à partir d'un même nombre d'ovocytes, le nombre d'embryons obtenus est très variable. Il s'agit d'un espèce de loterie. Dans l'état actuel des connaissances, nous ne sommes pas capables de de distinguer ceux qui sont aptes à être fécondés. Lorsqu'il y a plus de trois embryons, les embryons dits "surnuméraires" seront alors congelés pour être transférés à un cycle ultérieur en cas d'échec du premier transfert , ceci afin d'éviter une nouvelle intervention chirugicale.

Un couple réalise trois tentatives par an en moyenne ; outre l'acte chirurgical lui-même qui comporte toujours des séquelles physiques (bien qu'extrêmement faibles), les séquelles psychologiques d'un espoir qui n'est pas réalisé méritent d'être mentionnées.

Rapport éthique

Contrairement à ce qu'on voudrait nous faire croire, ce n'est pas à partir de la biologie qu'on peut se former une certaine idée de l'homme, c'est au contraire à partir d'une certaine idée de l'homme qu'on peut utiliser la biologie au service de celui-ci (F. Gros, F.Jacob, P. Royer, *Sciences de la vie et société,* La Documentation française, p. 288, Paris, 1979)

"La mode d'être à la fois paradoxal et indéfectible, le rapport de la personne à soi-même, elle qui n'est ni ange, ni bête, ni pur esprit, ni simple nature, mais tout autant l'un et l'autre et doit se sauver ou se perdre dans leur impossible synthèse" (Y. Bonnefoy, *Le nuage rouge,* Essai sur la poétique, Mercure de France, p. 35, 1977).

Nous venons d'ouvrir le champ des possibles à la connaissance et à l'intervention...Nous venons de mettre la main sur le potentiel, sur le virtuel en puissance...Le maître ne le devient plus pour menacer un corps d'esclave ou pour mieux affronter la mort, par audace ou bravade, mais pour tenir la nature, ce qui va naître, ce qui se destine ou va se décider à naître, le potentiel non encore né. Il tient le guichet, le défilé, la porte étroite où les possibles présentent leur prétention à exister. Il peut les annuler sans lutte. En ce lieu se lève une éthique fragile" (M. Serres, *Génétique, procréation et droit,* Actes Sud, p. 28, 1985).

Introduction

1 - La disponibilité de fait, d'embryons in vitro, hors du corps maternel, pose en termes nouveaux, la question éthique fondamentale de la responsabilité humaine sur la genèse de la vie. Parce que la fécondation résulte précisément de la décision des hommes (du couple, des médecins et biologistes), parce que la destinée des embryons est largement dépendante de nouvelles décisions, parce que le devenir et la destination de ces embryons ne dépendent plus seulement de la nature, les questions éthiques deviennent plus aiguës qu'aux époques où l'on pouvait se contenter de disserter abstraitement sur la nature de l'être en gestation, sur le moment de son animation ou de son émergence à la qualité de personne ou de sujet, encore que les dissertations anciennes n'aient pas toujours été dépourvues de conséquences sociales, juridiques ou religieuses et n'aient pas perdu toute signification pour la solution des problèmes que posent aujourd'hui l'action médicale et la recherche scientifique appliquée aux débuts de la vie humaine.

Il ne s'agit pas de nier l'héritage culturel, philosophique ou éthique, qui depuis l'antiquité gréco-latine jusqu'à nos jours à contribué laborieusement à forger les représentations et les significations de la personne humaine, et à fonder le respect de sa dignité. Cet héritage est, certes, parsemé de conflits de doutes, d'oppositions philosophiques ou religieuses: de plus, le développement scientifique et technique la maîtrise de la nature et la sécularisation de nos sociétés ont conduit à une désacralisation de la vie et, par voie de conséquence, à une extension du pouvoir des hommes d'en disposer. Il ne s'ensuit pas pour autant que le pouvoir et la liberté soient sans limite, même si l'énoncé des limites ne résulte pas de certitudes démonstratives. La réflexion éthique sur les actions dont l'embryon humain peut aujourd'hui être l'objet, doit s'efforcer de rechercher, grâce aux enseignements de notre culture, les références susceptibles de donner "sens" et non seulement efficience utilitaire aux moyens technico-scientifiques de la reproduction humaine et des recherches qu'elle induit ou produit. Il faut cependant reconnaître que nous sommes aujourd'hui en présence de problèmes nouveaux, pour la solution desquels les références culturelles traditionnelles font partiellement défaut et qu'il est extrêmement difficile de penser, non seulement en eux-mêmes mais surtout dans leurs conséquences à moyen et long terme. Pourtant,

dans ce contexte large, aléatoire, conflictuel et incertain, la réalité nous contraint de prendre des positions, même relatives, provisoires ou suggestives et de les argumenter.

L'exigence fondamentale du respect de la dignité humaine est une valeur supérieure à toute autre et doit être traduite dans la réalité des situations de fait; elle devrait constituer le critère permettant d'arbitrer les conflits de valeurs ou d'intérêts que suscite l'utilisation des embryons humains in vitro.

Au respect de la dignité humaine que certaines pratiques scientifiques ou médicales pourraient mettre en péril au regard d'une appréciation exclusivement subjective de son sens, s'ajoute le respect de la science et de ses propres exigences méthodologiques. Chercher dans la dignité humaine une éthique pour la science impose aussi que l'éthique intellectuelle de la science soit respectée. Si, par elle-même la connaissance scientifique est indicative et non prescriptive, si sa vraie grandeur réside dans l'humilité et la rigueur de toute recherche, la science n'a rien à redouter de règles extérieures à elle-même, lui permettant de garantir son respect en lui évitant d'être mise au service, hors de toute prudence, de désirs ou d'objectifs sans fondement scientifique ni éthique.

La recherche d'une éthique respectueuse de la dignité humaine (tant en ce qui concerne la potentialité de personne que représente l'embryon humain dès la fécondation, que les conséquences que peuvent avoir ses utilisations sur l'ensemble des représentations de la personne), et de la dignité de la science au service d'une connaissance et d'une protection de la vie, nécessite la confrontation de cette double exigence avec le pouvoir dont nous jouissons en fait de disposer à des fins diverses, de la vie humaine. Or, la fécondation in vitro et la disponibilité d'embryons humains qui en résulte appellent des justifications et des limites que le regard tiers du jugement critique peut tenter d'exprimer, afin que les faits déjà accomplis ou susceptibles de l'être à l'avenir ne soient pas appréciés seulement en fonction de l'efficience mais aussi au regard des valeurs, souvent contradictoires et incertaines, qui fondent l'action médicale ou scientifique, spécialement lorsque l'intervention a lieu au seuil même de la vie où sont en jeu des possibles entre lesquels il faut choisir.

2 - Le développement de la fécondation in vitro, les dissociations qu'elle entraîne entre la sexualité et la conception, entre la conception et la gestation, la possibilité et le développement de la congélation d'où résulte une distanciation temporelle entre la fécondation et la gestation, la production enfin d'embryons en nombre supérieur aux possibilités médicales, ou aux désirs parentaux, de transplantation en vue de la naissance d'enfants et la disponibilité d'embryons destinés soit à être détruits, soit à être donnés à d'autres couples ou à la recherche, constituent des faits dont la légitimité et les conséquences doivent faire l'objet d'une rigoureuse évaluation, susceptible de fonder le principe et la mesure des responsabilités humaines et partant des règles ou des directives auxquelles les utilisations des embryons humains devraient obéir pour être éthiquement acceptables, sinon toujours justifiées.

3 - Certains minimisent le poids de leur responsabilité en arguant du fait que la fécondation in vitro n'est pas artificielle puisque l'intervention médicale reproduit les conditions de la nature, ou encore que la destruction ou le dépérissement d'embryons non transplantés reproduit un fait naturel: près de 50 à 70 % d'œufs fécondés s'éliminent d'eux-mêmes avant toute implantation utérine.

S'il est vrai que la part de l'artifice est plus ou moins accusée selon les cas, et que la nature est loin d'être toujours trahie dans les processus de reproduction médicalisée, cette référence à la nature ne constitue pas en soi une justification suffisante des actions humaines. Elle cesse d'être une justification lorsque, ne se contentant plus de guérir, la médecine et la science ne tendent plus à corriger un ordre naturel perturbé par des pathologies définies mais prétendent pallier ou modifier cet ordre naturel, en agissant aux sources mêmes de la vie. La question d'éthique fondamentale d'où

découlent toutes les questions éthiques particulières résulte moins des artifices qu'introduit la médecine de la reproduction que du principe même d'interventions humaines, volontaires et délibérées, pour provoquer la fécondation, gérer les embryons humains, décider de leur sort et notamment en faire des objets de recherche fondamentale ou appliquée, dont le champ actuel et futur peut apparaître illimité.

4 - L'éthique ne trouverait pas non plus son compte à s'en remettre seulement aux règles de moeurs existant dans notre société. D'une part, les mœurs sont diverses et s'inspirent d'opinions divergentes; d'autre part et surtout, les mœurs ne font pas loi, même si elles représentent un indicatif utile à l'élaboration des règles. S'agissant du statut de l'embryon humain, le développement de la contraception et la dépénalisation de l'avortement laissent croire que l'embryon humain dans les limites temporelles légales, est un pur objet au pouvoir de la mère; cela conduit certains médecins ou chercheurs à penser que le pouvoir de détruire (même limité légalement au cas de détresse, solution légale de moindre mal) fonde le droit d'utiliser l'embryon humain comme bon leur semble, et notamment pour la recherche. On peut, certes, déplorer les contradictions d'une société qui, au nom des désirs individuels, laisse détruire nombre d'enfants possibles et s'efforce, à grands frais, de produire des enfants hors des conditions naturelles de la reproduction humaine. On peut aussi relever la contradiction que porte en elle la fécondation in vitro, qui voulant agir pour créer la vie, est conduite en même temps à la détruire.

Légitimer *a priori* le pouvoir d'user d'embryons humains par un raisonnement *a contrario* fondé sur la neutralité de la loi ou des mœurs envers l'interruption de grossesse, n'est pas pleinement justifié. Ce raisonnement oublie que le droit non seulement vise des embryons implantés, mais surtout qu'il a pour des raisons sociales plus que morales, seulement déplacé la question éthique du domaine de la loi vers celui des consciences individuelles. Or, la question éthique reste entière et continue de diviser l'opinion.

Se fonder sur les moeurs seulement conduirait la réflexion éthique sur la voie du relativisme moral, alors que notre société est, malgré ses contradictions ou ses conflits, à la recherche d'une éthique qui échappe à la fois au dogmatisme et au relativisme purs.

5 - Le pouvoir actuel et futur de la science, intervenant en tiers dans la genèse de la vie et capable d'agir sur l'identité du sujet, impose donc une réflexion éthique difficile sur le sens, les finalités, les moyens et les conséquences pour l'homme de ces pouvoirs nouveaux et d'autre part, l'élaboration de normes éthiques, déontologiques ou juridiques, conjuguée avec la mise en place d'instances pluralistes de contrôle, afin d'orienter l'exercice du pouvoir dans le sens du bien commun.

6 - Cette réflexion éthique et l'élaboration de normes se heurtent d'emblée à de redoutables difficultés théoriques et pratiques, qu'il faut pourtant tenter de surmonter, fut-ce de façon provisoire. Ces difficultés concernent le principe même et l'étendue d'une intervention de caractère normatif, le fondement et le contenu des normes, directes ou recommandations à élaborer, la méthodologie de leur élaboration et du contrôle de leur application. Enfin et surtout, compte tenu d'un contexte social et scientifique évolutif, aléatoire et incertain, compte tenu aussi de la réelle imprévisibilité des avantages et des risques, à moyen et à long terme, du développement des procréations médicalisées et des recherches sur l'embryon, la difficulté la plus grande concerne le nécessaire arbitrage entre, d'une part les exigences éthiques universelles impératives, et d'autre part la contingence des situations concrètes et le pluralisme des opinions philosophiques qui peuvent justifier ou imposer de relativiser l'absolutisme ou le dogmatisme possibles de l'éthique.

En effet, les divergences d'opinions n'affectent pas seulement les modalités d'une régulation que la plupart jugent dans son principe nécessaire; elles affectent aussi le

contenu des règles ou directives, chacun situant différemment le seuil de l'acceptable et de l'inacceptable, chacun développant des argumentations contestées par d'autres; elles concernent, enfin et surtout, les principes fondamentaux et notamment la question de savoir si, dans quels buts ou selon quelles conditions et limites, des embryons humains peuvent être objets de recherche.

La recherche, sinon d'un consensus éthique, du moins d'un accord sur une déontologie de la pratique de la fécondation in vitro et de la recherche sur les embryons, devait conduire le Comité à prendre position sur des questions discutées (sous réserve d'opinions expressément dissidentes). On examinera les principales options à la lumière desquelles l'avis peut être interprète et éclairé.

On évoquera, successivement, les problèmes concernant le principe et l'étendue d'une régulation normative les fondements éthiques du contenu des principales recommandations, l'esprit dans lequel le Comité a été contraint d'arbitrer certains conflits de valeurs pour aboutir à une déontologie de la recherche.

Légitimité, étendue et modalités d'une régulation normative.

7 - La fécondation in vitro s'est développée en France hors de toute réglementation spécifique, dans le cadre de centres publics ou privés, associant médecins et biologistes. Nombre d'études révèlent une réelle inflation des centres et des indications médicales de la FIVETE (4) comme palliatif de l'infécondité des couples.

De plus, l'obtention d'embryons humains, susceptibles d'être affectés à la recherche, pose la question préalable à l'analyse de la légitimité de cette recherche, d'un contrôle de ce qui représente une situation de fait, une réalité dont on ne peut méconnaître l'existence, même si certains sont conduits à la réprouver.

Qu'il s'agisse de poursuivre des finalités procréatives ou des activités de recherche, la soumission de ces faits à des normes et à des contrôles doit être justifiée. En effet, certains peuvent penser qu'une régulation normative, de caractère général et éventuellement impératif, heurte la liberté:
- liberté des prescriptions médicales;
- liberté de la recherche scientifique;
- liberté des patients, dans le recours à des techniques de FIVETE.

Selon certains, toute régulation irait à l'encontre du respect des consciences, individuelles, sous réserve des responsabilités qui, *a posteriori,* pourraient être mises en œuvre en cas de dommages et de fautes professionnelles.
La société devrait se borner à veiller à ce que le consentement des patients soit éclairé et libre et que la qualité des services offerts par la médecine reproductive soit techniquement satisfaisantes. Si ces conditions sont évidemment nécessaires, sont-elles pour autant suffisantes ? A l'évidence, il n'en est rien, car la demande de normes en la matière atteste que la seule référence aux consciences singulières ne saurait suffire à rendre compte de l'éthique. Bien au contraire, à partir du moment ou l'on est entré dans le processus d'une médecine du désir et précisément du désir d'enfant, l'exigence de normes extérieures aux acteurs (patients, médecins, chercheurs) s'impose en raison même du caractère illimité du désir et du pouvoir dont la conjoncture tend à éliminer tout jugement critique et conduit à des engrenages d'expansion qui amènent l'opinion publique à se demander "mais jusqu'où ira-t-on" ?

8 - Par définition, la recherche scientifique ne s'assigne pas de bornes et son but est de toujours reculer celles qu'elle rencontre. Or, s'agissant de la reproduction humaine,

(4) Fécondation in vitro et transfert d'embryons.

il est vrai que l'on ignore encore beaucoup de choses sur la genèse de la fécondation, du développement embryonnaire, sur les causes d'échec de la nidation; il est vrai aussi que la recherche sur les embryons autorise, ou autorisera demain, des diagnostics génétiques, des interventions visant à déterminer l'être humain, qui font naître ou renaître le spectre d'un eugénisme dont la science peut avoir les moyens et qu'elle utilise déjà dans la reproduction industrialisée de certains animaux. La nécessité de canaliser la recherche vers des objectifs éthiquement acceptables et par des moyens qui limitent au maximum la réduction de l'embryon à un instrument, justifie des règles et des contrôles.

La limitation ou les freins qui peuvent en résulter pour certaines recherches ne mettent pas en cause la recherche en elle-même, qui peut ainsi s'orienter vers d'autres finalités et par des moyens moins hasardeux, même s'ils sont moins spectaculaires.

Ainsi, le Comité est-il amené à inciter la recherche médicale à s'orienter vers la découverte de remèdes véritables de la stérilité et vers la prévention de ses causes. Une régulation normative de la recherche fondamentale apparaîtra contestable à ceux qui estiment que seule la recherche appliquée peut être contrôlée. Pourtant cette distinction est en matière biomédicale de plus en plus discutée; elle est même largement ineffective dans le domaine de la fécondation in vitro qui, comme technique à visée thérapeutique, est encore "expérimentale"; elle permet l'obtention d'embryons humains qui justifie des recherches permettant à leur tour l'amélioration ou l'extension de la FIVETE.

Il est apparu nécessaire de se prononcer, à la fois sur la légitimité ou les conditions des recherches fondamentales a visée cognitive, sur l'opportunité d'un double contrôle d'autorisation préalable des recherches et d'autorisation d'application des résultats obtenus, et sur la séparation des équipes de FIVETE et de recherche, autant que cela est possible.

Ces recommandations visent à éviter qu'un rapport de toute puissance ne s'institue sur l'humain au nom de "progrès" scientifique dont la réalité n'est pas toujours *a priori* démontrée, ni le sens toujours exactement pesé.

9 - La toute puissance peut être aussi le fait du désir humain des patients qui parfois, comme certains exemples le révèlent, cherchent à satisfaire leur désir d'enfant à tout prix et même attendent de la science qu'elle produise un enfant sans défaut. Or le désir en lui-même est également infini et à l'inverse de la démarche morale qui fait dépendre l'acte posé d'une appréciation préalable de son bien-fondé, la logique du désir fait dépendre le droit d'agir du fait d'en avoir le pouvoir.

C'est cette conjonction de vouloir et de pouvoir qui tend à éliminer le jugement moral qu'il s'agit au contraire de réintroduire par des normes extérieures susceptibles d'offrir aux uns et aux autres des références qui ne doivent pas, pour l'instant au moins, être transgressées au nom d'un morale individuelle plus libérale que celle sur laquelle reposent ces références .

10 - En revanche, on peut concevoir et admettre qu'une morale plus exigeante, qu'elle soit celle des médecins ou des chercheurs ou qu'elle soit celle des patients, soit respectée et qu'ainsi des clauses de conscience puissent être invoquées. Il en est ainsi notamment, dans la pratique de la fécondation in vitro, afin, par exemple, que ne soient fécondés que les seuls ovocytes destinés à être transplantés.

De même, l'information complète des patients apparaît comme un impératif leur permettant de consentir ou de refuser de consentir, en toute liberté de conscience, aux usages qui sont ou peuvent être faits des embryons.

11 - La préoccupation qui inquiète une large partie de l'opinion concerne l'effectivité

des principes éthiques ou des règles déontologiques nécessaires à un encadrement de la pratique des procréations artificielles et de la recherche biomédicale sur les gamètes ou sur les embryons humains.

En l'absence de législation spécifique, les recommandations ou les avis des comités d'éthique n'ayant pas de valeur juridique obligatoire, l'observation de la déontologie par les centres ne peut être garantie. Il y a alors des risques certains de dérapages ou de dérives vers des pratiques incontrôlées qui s'imposeront alors comme des faits accomplis. C'est pourquoi il importe, et sur ce point l'opinion est unanime, que les Pouvoirs publics interviennent par des législations appropriées, leur permettant de contrôler les pratiques et d'en assurer la transparence en même temps que l'adaptation aux besoins réels de la société. Seules des procédures d'agrément des centres peuvent permettre de s'assurer à la fois de la valeur scientifique et éthique des personnels et d'éviter que ne s'instituent des pratiques commerciales que la France réprouve de longue date.

De plus, il sera nécessaire de veiller à l'indépendance et au pluralisme des Comités d'éthique appelés à intervenir, et éviter la constitution de multiples comités suscitant des disparités de position non arbitrables. Leur intervention parait nécessaire à la mise en œuvre et à l'adaptation aux cas particuliers des recommandations générales élaborées par le Comité national; l'intervention de lois réglementant sur le fond les conditions et les effets des procréations artificielles, ou les limites des expérimentations sur l'embryon, est envisagée par certains comme le seul moyen pour la société de s'assurer du respect d'exigences éthiques ou de justice sociale.

Seule la loi peut, en outre, énoncer les sanctions que lui paraît appeler la transgression des règles de fond qu'elle aurait élaborées. Le Comité ne s'est prononcé que sur l'agrément des centres, car il n'est pas compétent, à défaut d'en être officiellement saisi pour donner des avis sur tous les problèmes sociaux ou juridiques que posent la procréation artificielle et la procréation juridique (civile et pénale) de l'embryon ou du fœtus humain.

Cependant, pour se prononcer dans le cadre de ses compétences, sur la déontologie de la FIVETE et de la recherche sur l'embryon humain, le Comité national ne pouvait le faire sans s'interroger sur les fondements éthiques des recommandations qu'il propose.

Fondements éthiques des interventions et recherches sur l'embryon in vitro.

12-La pratique de la fécondation in vitro comme remède à l'infécondité n'est guère discutable au regard de sa finalité. Permettre à un couple, prêt à accueillir l'enfant, de procréer lorsqu'il est physiologiquement hors d'état d'y parvenir, apparaît comme une fin légitime. Néanmoins, cette méthode implique des moyens que certains considèrent comme deshumanisants en raison des dissociations qui accusent la réduction des corps humains à l'état d'objets. Cette tendance à l'instrumentalisation affecte aussi et surtout l'oeuf fécondé in vitro, l'embryon. Pour ce dernier, le problème de la légitimité des interventions médicales ou scientifiques dont il est l'objet, se pose non seulement au regard des moyens utilisés mais aussi des finalités, toutes les fois que les embryons ne sont pas ou plus destinés à être transplantés et que leur vocation à naître est défaillante. La solution des problèmes éthiques suppose une réflexion préalable de caractère théorique sur ce que nous devons ou pouvons entendre par le terme “embryon humain”, au regard de la distinction des personnes que l'on respecte et des choses dont on dispose.

Au cours du développement de l'embryon humain, cet indivisible qu'est l'individu personnel accède à son intégrité et son autonomie de manière fractionnée a travers une

série de seuils évolutifs et de dépendances multiples où l'exigence de son respect se présente en termes différents. D'où la difficulté particulière des problèmes éthiques relatifs à l'embryon humain: en ce cas limite, la compréhension commune de la personne est soumise à l'obligation de définir de façon précise son extension, faute de quoi elle ne saurait suffire à fonder l'accord sur l'étendue de nos devoirs dans les situations successives où l'être humain prend naissance.

La complexité et la nouveauté des questions soulevées par les procréations artificielles appellent donc du point de vue moral une réflexion théorique approfondie et en partie inédite.

Après avoir exposé l'attitude méthodologique adoptée par le Comité pour mener cette réflexion, nous nous demanderons si la qualification de l'embryon comme "personne potentielle" est fondée en raison, puis quelles conséquences éthiques générales il convient d'en déduire. Cette analyse permet enfin de justifier certaines recommandations de principes énoncées par l'avis.

Position méthodologique du problème

13 - Une démarche observable consiste, à partir d'une doctrine constituée de la personne humaine, à tenter d'en déduire la position à prendre face à chacune des questions examinées. En dépit de son intérêt théorique, une telle démarche ne peut convenir à une instance représentative de la pluralité existante des courants de pensée, entre lesquels l'accord n'existe pas sur les fondements ultimes de la personne, ni sur la force obligatoire du devoir d'humanisation de l'embryon humain, alors que ces fondements et ces devoirs devraient être pris pour points de départ d'une telle démarche.

A l'inverse, une démarche pragmatique se propose de mettre entre parenthèses toute divergence de vues doctrinales afin d'évaluer empiriquement, au cas par cas, les avantages et les risques de chaque recherche pour l'individu et pour la société. Bien qu'elle puisse éclairer utilement la portée pratique des choix à faire, cette démarche reste en deçà des questions proprement éthiques, qui se reposent inévitablement à elle lorsqu'il s'agit de fixer l'échelle des valeurs selon laquelle elle apprécie risques et avantages.

Compte-tenu de cette double impossibilité, la démarche retenue par le Comité est celle d'une exploration non dogmatique des attitudes de principe susceptibles de recueillir l'adhésion générale ou du moins l'assentiment le plus large possible, mention faite en ce cas d'opinions expressément divergentes. Cette démarche nous parait notamment impliquer:
- l'effort pour fonder en raison autant qu'il est possible une argumentation éthique, qui en deçà des options métaphysiques ou non et sans en blesser aucune explicite les fondements et assure la cohérence des positions adoptées;
- le souci de la complexité rapidement mouvante des questions, qui conduit à éviter aussi bien les prétentions à l'absolu que l'abandon au relativisme pour formuler dans le contexte scientifique et médical actuel des règles circonstanciées n'excluant pas, si besoin est, la réponse cas par cas;
- la conscience que, malgré les très rapides progrès des savoirs et savoir-faire biomédicaux, nombre de processus sont obscurs et aléatoires. Ils impliquent non seulement des risques immédiats pour l'individu en gestation mais encore des risques à plus long terme pour les attitudes et les représentations sur lesquelles repose l'ordre même de la personne, risques aujourd'hui inévaluables mais qu'il y a des raisons de tenir pour réels et éventuellement prohibitifs, ce qui incite à poser par défaut, en l'attente des conditions requises pour une meilleure évaluation éthique, des règles de pure prudence allant jusqu'à la recommandation d'un moratoire de certaines recherches, voire d'interdictions pures et simples.

La notion de personne humaine potentielle est-elle fondée en raison ?

14 - A partir de quel stade de son développement l'embryon humain peut-il et doit-il être considéré comme une personne ? C'est sous cette forme qu'est le plus souvent posée la question primordiale à laquelle est confrontée la réflexion éthique sur le respect de l'embryon humain. La réponse est difficile.

Posée comme une pure question de fait et sans autre précision sur ce qu'on entend par “personne humaine”, elle ne paraît pas admettre de réponse scientifiquement contraignante et universellement convaincante, comme l'illustre la diversité des opinions rencontrées chez les chercheurs aussi bien que dans le public.

Sans doute peut-on dire négativement que, du point de vue purement biologique, le stade recherché ne saurait être antérieur à la fécondation de l'œuf, pour la raison que, si les gamètes séparés peuvent être appelés vivants, seule leur fusion donne naissance à un individu nouveau .

Le problème n'en reste pas moins irrésolu. Certains estiment que la personne est présente dans l'embryon dès la conception, d'autres qu'on ne peut parler de personne qu'à partir de stades plus tardifs, mais les avis divergent quant à la fixation de ce stade: implantation après le sixième jour, apparition de la ligne primitive à la fin de la deuxième semaine, phase de viabilité vers la vingt-quatrième semaine, voire la naissance elle-même.

L'espoir de résoudre cette question comme un problème de pure biologie apparaît chimérique du seul fait que ces différences d'appréciation, indépendamment même de toute option métaphysique, sont liées à des différences non scientifiquement arbitrables dans la définition des propriétés décisives de la personne humaine. On ne saurait donc confondre description et prescription. Quoi qu il en soit par exemple du bien-fondé scientifique de la notion nouvelle mais discutée de pré-embryon par laquelle certains désignent le zygote jusqu'à la deuxième semaine, elle ne saurait envelopper par elle-même aucune décision quant au respect à lui porter.

Conscient de cette difficulté, le Comité ne l'a pas estimée insurmontable. Considérant que nombre de propriétés biophysiques de l'être personnel apparaissent de façon progressive au cours du développement de l'embryon mais que, dès la conception, ce développement vers l'être personnel a commencé, il a posé dans son premier avis le principe selon lequel “l'embryon ou le fœtus doit être reconnu comme une personne humaine potentielle”.

15 - Comme on pouvait s'y attendre, la notion de personne humaine potentielle a donné lieu à discussion et même, de la part de certains, à une contestation de principe. Compte-tenu du débat et de la réflexion collective qui en ont résulté, il semble possible et nécessaire d'aller plus loin dans l'élucidation de cette question.

La mise en cause de la notion de personne humaine potentielle repose sur l'argumentation suivante. Identifier l'embryon à une personne humaine potentielle c'est, selon l'usage scientifique ordinaire de cet adjectif, admettre que les propriétés caractéristiques de la personne seraient déjà présentes à l'état latent dans l'embryon, de sorte que leur manifestation ultérieure reposerait sur leur passage de l'état non exprimé à l'état exprimé. Or, en réalité, des propriétés comme la conscience n'appartiennent nullement à une cellule ou à un petit nombre de cellules, mais présupposent un niveau d'organisation biologique beaucoup plus tardif, en deçà duquel les poser comme virtuellement existantes n'a pas de sens.

A cette argumentation il a été opposé que, du moins, les conditions nécessaires, sinon suffisantes, au développement de niveaux d'organisation biologiques complexes sont

elles-mêmes présentes dès la conception dans le génome de l'individu, qu'on connait et connaîtra de mieux en mieux les processus grâce auxquels en résultent les propriétés émergentes de la personne, dont la potentialité est donc effectivement donnée dans l'embryon.

Sans vouloir trancher ici un tel débat, on doit convenir, semble-t-il, que du point de vue de la biologie on ne saurait parler en toute rigueur à propos de l'embryon humain que de potentialité de personne humaine, ce qui n'est pas tout à fait la même chose que de l'identifier à une personne humaine potentielle. En d'autres termes - et la conclusion est importante -, "personne humaine potentielle" ne peut être compris comme un concept purement biologique.

16 - Aussi, bien en deçà même de toute considération éthique, la question du statut de l'embryon humain renvoie-t-elle de toute évidence à des réalités anthropologiques et culturelles débordant largement le champ de la science biologique.
Car l'embryon n'est pas seulement humain en vertu d'un génome spécifique. Il l'est aussi en vertu d'un projet parental de procréer et du sens de ce projet dans un "'roman familial", de l'inscription de l'enfant à naître, avant même la conception, dans l'imaginaire de ses parents, de sa reconnaissance juridique comme sujet de droit dès sa conception sous réserve de sa naissance viable, des interactions précoces aujourd'hui mieux connues entre le développement fœtal et la vie physique de la mère utérine, et d'autres processus de même ordre. L'embryon n'appartient pas seulement à notre espèce mais compte d'emblée comme participant au moins virtuel du genre humain.

Il est raisonnable de considérer que les grandes dimensions de la personne, biologique, relationnelle et sociale, existent à l'état latent comme des virtualités en attente d'accomplissement.

Considérer l'embryon humain dès le départ comme une personne humaine potentielle, c'est donc avoir souci non seulement de la potentialité biologique de personne humaine recelée par cet être individuel en gestation et des conséquences de nos actes sur son avenir biomédical, mais encore de la représentation anticipée d'une personne psychosociale, dont l'édification a commencé, et des après-coups de nos choix sur sa destinée de sujet humain -par exemple sur sa quête future d'identité. C'est aussi chercher à évaluer l'impact possible de ces choix sur les relations, institutions, représentations et valeurs constitutives de l'ordre objectif, comme subjectif, de la personne.
A la limite, c'est se sentir comptable des effets de civilisation dont sont porteuses en leur principe nos décisions. D'où l'ampleur des enjeux que comporte la recherche sur les procréations artificielles dont l'opinion se montre d'ailleurs vivement, sinon toujours, exactement consciente. L'embryon humain dès la fécondation appartient à l'ordre de l'être et non de l'avoir, de la personne et non de la chose ou de l'animal. Il devrait être éthiquement considéré comme un sujet en puissance, comme une altérité dont on ne saurait disposer sans limite et dont la dignité assigne des bornes au pouvoir ou à la maîtrise d'autrui.

Cette analyse peut être regardée comme un pur postulat, une fiction dont l'histoire comme la science révèleraient l'irréalité. Mais le propre de la culture et du jugement de valeur est justement de construire le réel par l'adhésion à des concepts porteurs de sens et non de vérités démonstratives. Ces concepts ne relèvent pas seulement de la subjectivité de chacun car ils expriment "un devoir être" et fondent des responsabilités collectives, dont il convient de déterminer l'étendue.

Conséquences quant aux principes éthiques de la recherche sur l'embryon humain.

17 - Au bénéfice de ces éclaircissements, nous tenons la notion de personne humaine potentielle pour fondée, en tant que concept éthique.

A ce titre, il signifie que, comme nous l'avons écrit dans notre premier avis, le respect de l'embryon humain "s'impose à tous".
Respecter la personne humaine - aussi bien chez autrui qu'en soi-même-, c'est, selon un précepte qui parait recueillir l'adhésion générale, la traiter toujours comme une fin et jamais simplement comme un moyen, et donc ne jamais se comporter à son égard d'une manière à laquelle elle ne pourrait librement adhérer par elle-même. C'est reconnaître sa dignité, et donc la considérer comme une valeur incommensurable à tout prix. C'est donner à ce respect une portée universelle, et donc confronter ces actes à la question: que se passerait-il si tout le monde en faisant autant ?

Le champ de ce respect nécessaire est coextensif a celui de la personne -potentielle comme réelle- au sens large défini plus haut. Pour embryonnaire que soit la personne dans les premières formes de l'être humain, notre rapport à l'embryon est significatif de la moralité de notre rapport à la personne toute entière, a la collectivité sociale en son ensemble et à la limite au genre humain lui-même. La recherche biomédicale, dans ses apports au mieux-vivre humain en matière de procréation, mais aussi dans ses images réductrices et réifiantes des corps humains, comme dans ses éventuels faux-pas, engage de ce fait l'image globale de la réponse éthique qu'elle apporte jour après jour au problème si complexe des rapports entre exigence de connaissance et devoir d'humanité.

18 - Pour autant, le respect de la personne ne coïncide pas nécessairement avec celui de ses conditions de développement naturelles et sociales actuellement existantes, dès lors que leur modification satisfait mieux aux exigences éthiques.

- Les conditions naturelles de la reproduction humaine, dont nous sommes très loin de connaître et de maîtriser tous les aspects, ne sauraient être l'objet de tentatives de modification qu'avec la plus extrême vigilance. Savoir, aussi exactement que possible, ce que l'on fait et ce que l'on engage avec ce que l'on fait est une règle sans exception, et ce qui n'est pas scientifique n'est pas éthique. Mais l'éthique ne commande pas de tenir pour sacré l'ordre naturel -dans lequel par exemple 50 a 70 % des œufs humains fécondés sont spontanément évacués avant implantation- et de l'opposer en principe à la recherche de procédures artificielles susceptibles d'y suppléer ou de l'améliorer. Ce qui vaut éthiquement ne se déduit pas de ce qui est.

- L'état actuel de nos institutions et de nos représentations en matière de parenté comme de modes de personnalisation, fruit d'une longue histoire et partie intégrante de notre identité culturelle, impose lui aussi une extrême réflexion pour éviter toute mise en cause irresponsable, fut-ce à long terme en ce domaine, même si elle paraît avoir à un moment donné la faveur d'une partie plus ou moins vaste de l'opinion. Mais s'il est inéthique d'être imprudent, la prudence n'est pas l'éthique et les mœurs ne font pas loi. Ainsi le fait que les fœtus issus d'avortements naturels ou provoqués soient couramment traités comme de purs déchets, fait qui ne semble pas susciter d'émotion particulière dans l'opinion, ne dispense éthiquement en rien de poser par exemple des règles au prélèvements de tissus sur des embryons morts à des fins thérapeutiques ou scientifiques, comme a entrepris de le faire le premier avis du Comité.

- La formulation par une ou plusieurs personnes, un ou plusieurs couples d'un désir s'adressant à la recherche biomédicale aux fins d'intervention, doit avant tout être écoutée comme l'expression d'une liberté appelant à l'aide une autre liberté. Mais elle ne crée pas en soi, en toutes circonstances, l'obligation d'y satisfaire par la recherche; elle ne saurait jamais dispenser de s'interroger sur la valeur éthique de la demande avant de déterminer la réponse. Cette remarque peut être appliquée au désir de connaissance lui-même.

19 - On doit se demander en quoi la notion de personne humaine potentielle apporte des spécifications au nécessaire respect de la personne en général. Il nous semble justifié d'avancer à ce sujet les idées suivantes:

- Le fait de reconnaître dans l'embryon humain une personne humaine seulement potentielle ne saurait rendre si peu que ce soit facultative l'obligation de respect à son égard. Ainsi, potentielle ou non, la personne humaine a une dignité et non un prix, ce qui conduit à tenir toute pratique vénale concernant l'embryon humain pour absolument inéthique. Ainsi encore, la fécondation in vitro, à seule fin de produire des embryons pour la recherche, reviendrait de façon caractérisée à traiter en eux la personne humaine -potentielle en l'occurence- exclusivement comme un moyen, fut-ce au service des meilleures fins, et l'on ne voit pas comment elle pourrait être éthiquement justifiée.

- Non facultatif, le respect de la personne est appelé à prendre par rapport à l'embryon humain des formes spécifiques appropriées à ses divers stades de développement. Le fait, par exemple, que des propriétés éminentes de la personne comme la conscience et la liberté ne soient pas effectivement présentes chez l'embryon entraîne, de manière générale, pour la recherche biomédicale l'obligation de se placer dans toute la mesure du possible du point de vue de la liberté future de la personne en gestation, et d'éclairer de ce point de vue le choix des personnes à qui revient la décision à prendre à son sujet. Plus largement, le caractère seulement potentiel de la personne humaine dans l'embryon signifie que la déontologie des recherches le concernant s'inscrit à l'intérieur du respect fondamental de la personne réelle qu'il pourra devenir comme de l'ordre de la personne dans lequel prend sens sa dignité. Là nous parait s'enraciner la valeur éventuellement éthique des recherches visant à intervenir sur l'embryon pour en favoriser le développement humain.

20 - Les possibilités d'intervention de plus en plus précoces à des fins thérapeutiques prédictives et préventives dans le devenir de l'embryon, si elles peuvent être au service d'une plus grande liberté future de la personne, font grandir le risque d'une procréation éliminant sans cesse davantage la part de l'aléatoire au bénéfice d'idéaux sanitaires, familiaux ou sociaux, c'est-à-dire d'un glissement vers l'eugénisme le plus négateur de cette liberté. Face à un tel risque, il faut rappeler que, ce qui justifie moralement les interventions biomédicales présentes ou futures dans la reproduction humaine est l'espoir de guérir ou de prévenir une pathologie. L'aléatoire dans la conception et le développement d'un individu humain ne peut être d'aucune manière assimilé à une pathologie. Il est au contraire inhérent a la “loterie génétique” qui constitue la base biologique de la singularité individuelle. Il est en même temps ce qui, débordant toute programmation par autrui, sépare fondamentalement la procréation d'un être personnel promis à la liberté, de la production d'un objet conforme à une norme et voué à l'appropriation. Tracer avec finesse et responsabilité la frontière mouvante entre médecine préventive et instrumentalisation abusive apparaît ainsi comme une tâche essentielle de l'éthique biomédicale.
Ce qui est “en puissance” dans l'embryon humain, au point où en arrivent aujourd'hui les savoirs et les pouvoirs biomédicaux, c'est inséparablement le destin d'un être singulier et une part d'avenir de l'humanité elle-même. C'est pourquoi, il importe de souligner avec force que l'exigence de respect de la personne dans l'embryon inclut la considération la plus attentive et la plus responsable des effets psychosociaux collectifs, immédiats ou à terme, dont est éventuellement porteuse la démarche biomédicale à l'égard d'un seul. L'éthique ne trouverait pas son compte à évaluer des faits accomplis, moins encore à blâmer des errements irréversibles. C'est en amont de la recherche, sur son sens, ses finalités et ses risques, que nous sommes tous appelés a méditer.

Justification des positions de principe adoptées par l'avis.

21 - A la lumière des réflexions précédentes, le Comité a pu se prononcer sur certaines questions concernant la pratique de la fécondation in vitro comme la recherche sur les embryons.

Il affirme notamment que la finalité de la fécondation humaine est d'abord et avant

toute chose une finalité procréative qui ne peut ignorer la considération du bien de l'enfant à naître, lequel est en droit de naître au sein d'un couple uni. L'utilisation d'embryons dits surnuméraires à des fins de recherche ne peut avoir qu'un caractère subsidiaire lorsqu'il apparaît manifestement impossible d'envisager la transplantation de tous les embryons.

Le Comité souhaite notamment que la fécondation d'embryons surnuméraires ne soit qu'une phase temporaire que l'on parvienne rapidement à éviter, car elle conduit soit à la destruction, soit au stockage d'embryons, qui impliquent dans les pratiques comme dans les esprits une matérialisation de l'être humain en puissance.

C'est également par souci de favoriser la naissance mais aussi de conjurer certains risques pour l'enfant à naître, que le Comité accepte une congélation strictement limitée dans le temps et interdit la conservation d'embryons congelés ou non à des fins de recherche sans qu'un projet de recherche effectif ne soit en cours.

22 - De plus, l'insuffisance de la réflexion éthique, les risques graves de dérapage vers des pratiques eugéniques, de convenance ou non, ou d'extension de la FIVETE, alors qu'elle ne devrait pas être, en raison des réserves qu'elle suscite, banalisée, expliquent la décision de moratoire pour certaines investigations à visée génétique, qu'il s'agisse d'essais cliniques ou de recherche fondamentale.

Même si les chercheurs déplorent la limite provisoirement établie, ils doivent comprendre qu'elle s'impose en vertu d'un devoir de prudence et surtout pour conjurer les désirs que des tris génétiques feraient naître dans les esprits ou l'idée que l'enfant puisse être programmé, choisi et déterminé comme une chose, au mépris du respect de son altérité et de sa liberté.(5)

Sur cette question, où il n'y a aucune urgence médicale, la recherche doit être suspendue à l'approfondissement de la réflexion éthique à laquelle nous sommes appelés. Il convient à cette occasion, de rappeler avec force qu'aucune éthique sérieusement élaborée, afin de contrôler la maîtrise technologique, ne pourra naître et se révéler efficiente, si les moralistes ou la société toute entière, sont en permanence acculés à enregistrer des faits accomplis. Le désir d'avancer vite, plus vite que d'autres, n'est pas en soi une valeur éthique, mais une simple volonté d'efficience qui, en ce domaine, n'est pas socialement ou médicalement nécessaire. Il importe de savoir aussi marquer des pauses pour se donner le temps de la réflexion.

Telle est la raison pour laquelle le Comité a estimé ne pas devoir soumettre les recherches ou essais à visées génétiques, aux règles d'autorisation, au cas par cas, applicables à d'autres recherches.

23 - Il n'y a pas lieu d'insister longuement sur la justification éthique de l'interdiction de recherches ou prétendues recherches, sans intérêt thérapeutique, susceptibles en revanche d'ébranler profondément les esprits quant aux structures fondamentales de l'anthropologie et de l'identité du sujet, que sont la gestation maternelle, la distinction de l'homme et de l'animal, l'altérité des sexes, dont la transgression fut-ce au stade de la recherche, confine à la déraison, alors que tant d'autres maux véritables appellent des recherches plus utiles.

Ainsi, le Comité a pu s'efforcer de dégager et de fonder quelques exigences éthiques supérieures capables de justifier pour le présent, une déontologie.

Mais cet effort est insuffisant et ces exigences ne permettent ni de résoudre toutes les questions concrètes, ni d'arbitrer tous les conflits qui subsistent.

Le Comité a dû se situer ainsi dans la contingence des situations de fait ou de pluralisme d'opinions contradictoires.

---

(5) Voir rapport de France Quéré ci-dessous

La tentative d'arbitrage des conflits de valeurs ou d'intérêts.

24 - La réalité des situations de fait présente des cas difficiles pour lesquels aucune réponse ne s'impose avec évidence. Il en est ainsi de nombre de questions d'inégale importance, concernant la pratique de la FIVETE.

De plus, s'agissant de la recherche, le réalisme impose de constater qu'elle existe ou peut se développer. Il n'est pas dit, que toute recherche soit illégitime en raison de ses finalités; mais il est clair que la recherche qui n'a pas pour but le bien de l'enfant à naître, conduit, si on l'admet, à traiter l'embryon comme un objet et qu'à ce titre, elle peut être jugée a priori contraire à l'éthique.

Inversement, ceux qui considèrent comme acceptables des expérimentations thérapeutiques visant le bien de l'enfant à naître, doivent admettre qu'on ne peut en faire courir le risque à des enfants, sans avoir préalablement expérimenté l'essai sur des embryons non transplantés.

Enfin, lorsqu'il s'agit d'établir des seuils tels que la durée de congélation ou la durée de conservation d'embryons (susceptibles d'être donnés à la recherche) aucune raison ne permet de déterminer, sans arbitraire, la limite acceptable. Pourtant, on ne peut pas se passer de règle ni tout laisser à l'arbitrage, au cas par cas.

25 - Confronté à ces difficultés, le Comité a élaboré une déontologie fondée sur différentes attitudes:
La première consiste à tenter de rechercher le moindre mal: c'est ainsi que peut être tolérée la destruction d'embryons surnuméraires. Celle-ci apparaît toutefois inévitable et pourtant injustifiable, car on ne saurait la justifier par les arguments du dépérissement naturel ou de la légalité de l'avortement, qui ne sont que des paravents. L'éthique commande seulement dans ce cas de choisir entre deux maux le moindre.

Il en va de même de la congélation d'embryons. Dès lors qu'elle est limitée strictement dans le temps, l'instrumentalisation de l'embryon qui en résulte nécessairement, est un moindre mal, tant que la fécondation in vitro connaîtra un taux d'échec aussi important; la congélation préserve l'intérêt de la mère, mais aussi les chances de naissance.

26 - La seconde attitude est inspirée par la prudence: on ne sait pratiquement rien des effets secondaires à moyen terme, tant physiques que psychiques, individuels ou familiaux du développement de la FIVETE, dont le caractère expérimental est encore patent.

A la prudence des indications médicales, s'ajoutent des règles de prudence dans la durée de conservation par congélation, qui doit être courte et ne doit pas conduire à un stockage d'embryons.
Enfin, la prudence peut justifier. que dans le doute ou le dissentement, l'on s'abstienne de certaines pratiques. A cet égard, le Comité n'a pu réunir de consensus entre ses membres sur la conservation des embryons, en vue d'une deuxième naissance, ni sur la légitimité du don d'embryon à d'autres couples que les géniteurs. S'il a laissé ouverte la possibilité de donner naissance à un autre enfant, il a estimé nécessaire de subordonner le don d'embryon à l'intervention d'une législation appropriée.

Les opinions de fond traduisent, par leurs divergences, la difficulté du problème. Pour les uns, le don d'embryons constitue une sorte d'adoption qui serait anténatale; il aurait le mérite d'éviter la destruction d'embryon surnuméraires non utilisés au bénéfice du couple géniteur; il pourrait aussi éviter la constitution de stocks importants d'embryons humains dont le devenir resterait indéterminé. Le don d'embryons permettrait de venir en aide à des couples stériles.

Pour les autres, le don d'embryons est incompatible avec le principe selon lequel l'embryon, comme personne potentielle, ne peut être cédé, même gratuitement. De plus, ils observent que le don d'embryons cumule les difficultés du don d'ovocyte et du don de sperme alors qu'aucune règle n'est établie pour en gouverner les conditions de réalisation et les effets, notamment quant à la filiation de l'enfant; l'évolution du droit dans le sens de la vérité biologique allant à l'encontre d'une telle pratique, des conflits importants peuvent en résulter.
Enfin et surtout, le don d'embryon ouvrirait la voie vers la production d'êtres humains en vue de l'adoption, ce qui représenterait un changement radical de l'esprit de cette institution. Cette tendance, déjà présente dans la substitution de mère, a été réprouvée par le Comité en 1984. Ils estiment qu'il n'appartient pas aux centres de fécondation in vitro de promouvoir, de leur chef, une pratique de cession des embryons humains qui mettrait la société et le Parlement devant le fait accompli.

Enfin, la pratique du don d'embryons risque d'ouvrir la porte à des trafics illicites ou à des marchés incontrôlés.

L'urgence d'une législation à cet égard est particulièrement nette.

27 - La troisième attitude est inspirée par le souci de concilier le réalisme et l'exigence éthique et sociale d'un contrôle de la recherche sur les embryons humains.

Nombreux sont ceux qui, pour des raisons de principe, refusent toute espèce de recherche sur l'embryon, sauf si celle-ci présente un avantage individuel pour l'enfant à naître.
D'autres, à l'inverse, considèrent que le respect dû à l'embryon humain ne justifie pas l'interdiction de la recherche, même sans bénéfice potentiel, et ils arbitrent différemment le conflit entre le désir (et l'utilité) des connaissances sur le début de la vie et le respect dû à une vie dont le caractère personnel n'est que potentiel. Posé en ces termes, le conflit est sans solution ; chaque opinion peut s'autoriser d'arguments dignes de considération.

Face au dilemme, le Comité a considéré que la priorité des exigences éthiques consistait à soumettre toute recherche et précisément la recherche sans bénéfice individuel potentiel à des règles strictes et à des contrôles permettant de s'assurer et de vérifier, au cas par cas, que la déontologie scientifique et éthique est respectée, que le projet présente un intérêt suffisamment caractérisé pour faire l'objet d'un examen et d'un avis du Comité national lui-même.

Cette nécessaire tutelle sur les conditions de la recherche s'impose pour des raisons aussi bien éthiques -les embryons humains ne sauraient être utilisés *a priori* et sans contrôle par des chercheurs- que politiques -la transparence de l'exercice du pouvoir scientifique est une condition de la démocratie technique.

Les règles précises que le Comité a élaborées sont autant de restrictions à l'ouverture de fait d'une porte que l'éthique impose de laisser seulement entrouverte. D'autant plus qu'il faut espérer que ces recherches ainsi contrôlées permettront de faire progresser la médecine reproductive par des moyens moins discutables que ceux qu'elle utilise actuellement.

Il reste à souhaiter que le débat se poursuive et que les recommandations que justifient les circonstances actuelles puissent être révisées, adaptées ou modifiées en fonction de l'approfondissement de la réflexion éthique, de l'évolution scientifique et de l'application des recommandations du présent avis.

Conclusion:

Il reste pour conclure à dire que les limites, les interdits ou les conditions posés par cet avis valent autant par ce qu'ils empêchent de faire que par ce qu'ils permettent de croire; pour n'être pas de l'ordre du démontrable, la croyance en une vie humaine qui échappe en partie à la maîtrise, parce qu'elle n'est pas un produit que l'on fabrique, est une garantie de notre liberté et de notre dignité.

A trop nous enfermer sur ce qui nous divise, nous risquons fort d'oublier ce qui nous unit :

En premier lieu, la conscience vive de nos manques, qui fonde l'humilité de toute recherche éthique.

- Manque à penser ontologiquement, l'être en devenir, et la mesure de nos devoirs d'humanisation.
- Manque à penser les fictions culturelles réinstituant de "l'intouchable" ou, si l'on préfère, du "sacré", sans lesquelles la société ne se définirait plus que par ses actions et ses pouvoirs absolus.

- Manque à prévoir, pressentir, évaluer ce que nous faisons par nos actes de production de la vie et les risques que nous faisons courir à la personne, alors que nous seront morts lorsque les "enfants de la science" viendront un jour nous demander de répondre de ce qu'aujourd'hui nous initions.

Face à ces manques, mais il y en aurait bien d'autres, ayons la modestie de revenir à la mission première de la médecine, qui a pour tache de guérir et de prévenir le mal et non de produire ou de déterminer la vie, au nom d'un "bien" que nous ne savons pas définir.

Ne serait-il pas paradoxal qu'au moment où la médecine commence à avoir les moyens d'honorer le serment d'Hippocrate, elle transgresse sa mission, en banalisant des moyens artificiels de production de l'homme, plutôt que de contribuer à guérir, ce qui empêche ce dernier de donner la vie en liberté, dans l'alliance et la reconnaissance mutuelle de l'homme et de la femme ?

Si l'avis se borne à énoncer, pour le temps présent, une indispensable mais modeste déontologie de la recherche médicale appliquée à l'embryon in vitro, c'est parce qu'il nous reste à penser, au-delà de la déontologie de la science, une éthique pour la science.

Or, ce qui nous unit aussi c'est l'espoir fragile, mais têtu, que le pluralisme de nos philosophies et de nos croyances, la diversité et la richesse de nos cultures qu'il nous faut respecter, nous aident à préserver des valeurs constitutives de sens et d'altérités, face à l'universalisme anonyme et réducteur des technologies.

Ainsi pourrons-nous peut-être vivre et inventer cette "Culture au pluriel" que Michel de Certeau (6) comparait à "cet art, conditionné par des lieux, des règles et des données" et qu'il définissait comme une prolifération d'invention en des espaces contraints.

---

(6) *La culture au pluriel,* Christian Bourgeois, Paris, 1980.

France Quéré : questions et observations éthiques sur les procréations artificielles.

Jusqu'à ces dernières décennies, la médecine était maintenue dans ses objectifs thérapeutiques: guérir l'homme de ses maladies ou au moins alléger sa souffrance. Mais, désormais, nous assistons à une étonnante extension de ses pouvoirs: sans interrompre ni ralentir son programme de guérison, elle s'engage sur une voie nouvelle qui lui fait maîtriser les grands phénomènes de la nature, sans qu'il y ait nécessairement de raisons pathologiques de le faire. Cette emprise est triple, qui s'effectue sur la procréation, sur l'hérédité, sur le système nerveux, encore que pour ces deux derniers points, nous n'en soyons qu'au tout commencement.

Devenue capable de relayer les opérations spontanées de la nature, la médecine, insensiblement, change ses finalités. Elle ne se borne pas à guérir un ordre perturbé ; elle modifie un ordre naturel.

On ne fait encore qu'entrevoir le temps où les maniaco-dépendances, les démences, ou usures cérébrales seront des maux (des mots) tombés en désuétude. Dans l'hérédité, nous ne sommes pas encore capables de guérir, in vitro, des maladies observées sur les premières cellules embryonnaires, mais nous dépistons de plus en plus de maladies in utero, sans savoir encore les guérir. Au mieux (si j'ose dire), pouvons-nous donner aux parents le choix d'une IVG. Il n'est pas interdit d'espérer que ce stade de la connaissance sera dépassé et qu'il sera possible de guérir certaines maladies fœtales sans avoir à recourir à l'issue douloureuse d'un avortement dit thérapeutique (et qui ne mérite pas ce nom, car c'est justement parce qu'on est sans thérapeutique qu'on y recourt).

J'avance là de simples espoirs, mais dans la procréation, le futur est déjà à l'œuvre: désormais, par hautes performances technologiques ou par simples expédients sociaux, on peut pallier toutes les formes de stérilité.

Qui ne se féliciterait de tant de calamités déjà vaincues ou devant l'être ? Mais qu'en résulte-t-il sur le plan éthique ?
Dès lors que le biologiste prend la maîtrise de ce qui était du ressort de la nature, l'attitude de son interlocuteur se transforme. A la fatalité de la nature, on ne pouvait rien opposer (sauf un peu de supplication religieuse); mais devant le pouvoir de l'homme, on peut présenter des requêtes. “Tu peux et moi je veux”. L'ancienne patience devient exigence, voire droits proclamés. Il est vrai que cela pose problème: pourquoi refuserait-on à quelqu'un qui en a tellement envie ? Ne sommes nous pas responsables de ce désir qui n'eut été qu'un regret si les progrès de la biologie ne l'avaient pas exaspéré en réveillant l'espoir ?

La médecine se trouve, malgré elle, saisie dans la revendication des individus et sa mission se dénature: un lien d'obligation supposée ou imposée se tisse entre le malade et le médecin: celui-ci est tenté d'appeler son devoir ce que le malade appelle son droit.

Tandis que la médecine infléchit ses finalités en des directions nouvelles, le désir lui-même des demandeurs se transforme: on assiste à une extraordinaire exagération et diversification des requêtes. Il ne s'agit plus de guérir, ce serait trop simple, mais il faut que la médecine délivre de tout ce qui fait souffrir et octroie tout ce qui est convoité. On peut ainsi aller loin dans la distorsion des volontés. Tout pouvoir acquis fait surgir des désirs nouveaux, exactement comme l'élévation du niveau de vie, qui a objectivement supprimé la pauvreté chez le grand nombre, n'en laisse pas moins le concept intact, avec les mêmes désolations, du moment que la pauvreté se définit sur des critères plus élevés. Les frustrations demeurent, par comparaison, dans un pays riche. De la même façon, arracher une population à la maladie et à la mort ne lui confère pas pour autant le sentiment de la santé. Le pouvoir même qui a servi à éradiquer la maladie et la mort entraîne l'apparition de nouvelles “détresses” jugées équivalentes. La médecine est et sera de plus en plus envahie par ce que l'on appelle la convenance personnelle (qui suscite des passions fortes chez les intéressés), et ce détournement

n'avait pas échappé à Michel Foucault, lorsqu'il rappelait qu'à l'ancienne entrée en matière: "Ou avez-vous mal ?" succédait désormais: "'Que désirez-vous" ?

Il ne faut pas s'imaginer que seule la puissance de l'homme et son ingéniosité, seraient dynamiques, tandis que le désir humain serait statique, c'est-à-dire que l'homme ne réclamerait que ce qu'il réclamait au siècle de la tuberculose: la santé de son corps. Le pouvoir stimule le vouloir et lui transmet sa prétention, donc son extension, illimitée. Cette vérité, la biologie la découvre avec stupeur. Il y a longtemps qu'elle est familière à l'économie, qui en a tiré tout le parti utile: trente ans déjà que les moralistes dénoncent la relance de besoins indéfinis par la production que ces besoins relancent.

Même efflorescence de désirs, en notre nouveau secteur, distordus et multiples; enfant sans père visible ou sans père du tout; insémination de femmes, en situation marginale, vivant seule ou à deux, stockage d'embryons très prolongé, en vue de réimplantation, rêve d'enfant sans défaut, choix du sexe, et pourquoi pas, un jour, établissement d'une carte génétique préalable. Déjà, de tels fantasmes s'expriment avec les banques de sperme Nobel, la tendance à la sélection (cf. les déclaration de Fr. Crick, prix Nobel), à l'eugénisme, à la super reproduction qui dérive misérablement vers une matérialité aberrante.

Car, s'il est vrai que chacun rêve d'avoir le plus bel enfant du monde, on se trompe lourdement sur les moyens: c'est méconnaître totalement l'imaginaire de la maternité, qui donne à toute mère le plus bel enfant du monde, en un rêve régulièrement exaucé (sauf grossière erreur de nature) et qui ne se dissipe que très lentement au cours des ans, et jamais ne se dissipe tout a fait. On notera la concomitance de telles prétentions du "super enfant" obtenu par le "super père" et du nombre d'enfants qui naissent abîmés par le tabac et l'alcool dont leurs parents ont abusé: il y a là une étrange incohérence sociale.
On peut donc parler véritablement de dérives qui, déjà présentes dans les esprits, glisseront discrètement vers les faits, et ne pas se réjouir simplement de ce que le vouloir du demandeur s'emboîte dans le pouvoir du fournisseur. En elle-même cette alliance est suspecte et lourde de périls, car le couple vouloir/pouvoir exclut tout regard critique, tout examen de ses effets, tout soupçon sur la source d'un désir ainsi absolutisé et sur la méthode qui l'exauce. La recherche scientifique ne s'assigne pas de bornes, son art consiste précisément à toujours reculer, et le désir humain se déploie inépuisablement: deux requêtes se sont rendues complices, réunies déjà par leur commune tentation de l'indéfini, que le langage exprime sur le mode ordinaire de "mais, jusqu'où ira-t'on ?".

Or, parmi les esprits qui jugent de cette conjonction de la scientificité avec la liberté, il y a ceux qui saluent la légitimité de tout désir et sont assez nombreux pour avoir, depuis longtemps déjà, propagé un régime laxiste (dont on revient un peu, en éducation, non encore dans les "mœurs") où l'individu doit être contenté dans ses élans. Il y a ceux qui, confiants dans les "progrès" de la science, ont gardé la vieille idée sur la connaissance éclairant l'esprit, éclaire aussi le cœur, ou bien pensent que si la science crée des problèmes, davantage de science les dissipera ; il y a ceux qui réunissent les deux appréciations positives sur l'homme à contenter et la science à continuer, et jugent excellente une telle conjonction: on veut, on peut, quelle heureuse coïncidence ! Allons-y donc. C'est bon de pouvoir, c'est bon de vouloir, c'est bon de pouvoir et de vouloir.

En qualifiant de moral ce que l'homme conquiert par son génie, et de légitime les tentations qui le traversent, on confond la notion de possible avec celle de valable, comme si l'unique critère de moralité était la performance créatrice de l'homme ou les besoins de son imagination et, à plus forte raison, la symbiose des deux phénomènes.

Où cela conduit-il ? Aux fantasmes évoqués tantôt, qui mèneraient une société à sa mort (car elle ne peut subsister qu'en imposant à l'individu une forme de contradiction), et selon une course folle de relance du vouloir par le pouvoir et du pouvoir par le vouloir, que nulle conscience ne saurait contrôler, ni même apprécier. Une telle société

ne se définirait que par ses actions, toute pensée étant absente.

C'est pourquoi nombre de moralistes s'alarment de cette paire (pouvoir et vouloir) et s'efforcent non point de la briser, mais d'introduire en elle un tiers, la gène d'une instance critique, au moins propre à dégriser tant d'esprits contemporains. L'éthique se présente comme le troisième terme qui s'interpose entre le vouloir et le pouvoir et tente d'en modérer le mouvement insensé. Elle semble donc jouer le rôle d'un frein. Et telle est la manière dont elle est en effet perçue généralement: la morale sert à empêcher des actions de se produire. Elle est perçue en terme négatifs. Ce n'est pas d'aujourd'hui. Le Décalogue est rédigé sous forme d'injonctions négatives: ne tue pas, ne vole pas. Le premier effet de la morale est donc d'interdire. On serait tenté de voir là une restriction intolérable des libertés (cf 1968: il est interdit d'interdire), et les Comités d'éthique ont la réputation d'être répressifs.

Cependant, la pratique de l'éthique n'est pas toute contenue dans la négation. D'abord parce que la négation, comme telle, est libératrice d'affirmation: quand je dis :"ne faites pas" je laisse plus de place à la liberté que si je disais "faites". Le champ de l'affirmation n'étant pas normé, je suis libre d'y déployer mes initiatives. La réputation d'étroitesse faite à l'éthique et à ses comités est mal venue. Car interdire, c'est permettre ailleurs. On s'accorde bien plus qu'on ne se refuse. Le champ est large quand la morale procède par sommations négatives.
Ensuite, les raisons négatives portent des raisons positives: comme dans le Décalogue, c'est parce que l'on croit au bien que l'on interdit le mal. Je prendrai deux exemples: le premier est emprunté à la procréation. L'avis sur les mères de substitution rendu par le Comité national est le plus restrictif de tous ceux qu'il a émis. Il redoutait les imbroglios entre adultes, mais il s'est surtout déterminé sur le plus incertain, le plus invérifiable, l'intérêt de l'enfant. On a supposé qu'il suffirait de passer d'une mère gestante à une mère affective. On a supposé que l'indifférence obligée de la première nuisait aux échanges entre la mère et le fœtus. Rien de cela n'est prouvé, mais une vieille sagesse recommande l'abstention dans le doute. Qu'est-ce donc qui nous a arrêtés ? C'est le second impératif catégorique de Kant, "ne traite pas autrui comme un moyen, mais comme une fin". On a jugé qu'au temps où un être dépend totalement de nous (en son état fœtal), on ne pouvait servir des intérêts qui n'étaient pas les siens, et ainsi aliéner sa liberté. On a estimé qu'il y avait là une trahison de l'espèce envers l'espèce et plus précisément des parents envers leurs enfants, puisque le rôle parental ne consiste pas à rendre le fils esclave des libertés du père. La parenté se distingue de toutes les formes de relation inégalitaire en ce que l'inégalité entre le père et le fils à pour fin de se réduire, d'aboutir à l'égalité, voire même à accepter le renversement de l'inégalité. Paternité n'est pas patronat.

Mais cela se représente mieux sur l'exemple de la génétique. L'excellence du diagnostic prénatal évite aux familles qui ne sauraient le supporter le poids d'anomalies et ses souffrances et favorise beaucoup plus souvent une gestation tranquille ou même stimule des grossesses que la simple crainte aurait soit empêchées, soit interrompues. Mais le diagnostic prénatal risque de modifier notre représentation de l'enfant. Celui-ci pourrait bien être regardé comme une chose avant qu'on l'estime comme un être. Sa qualité d'être dépendra de sa qualité de chose: une pièce est défectueuse, renvoyez la au fabricant. Le droit d'être enfant dépendra d'une estimation subjective, exactement comme lorsqu'on choisit un objet. Où, en effet, placer le seuil de tolérabilité en cas de malformation ? Il y a l'estimation qualitative, mais aussi l'estimation quantitative; comment réagir à l'annonce d'une probabilité de malformation chiffrée plus ou moins haut ?

Le génie génétique, en progressant, exagèrera cette réduction du sujet à l'objet. Le danger est d'identifier, grâce à l'afflux des moyens techniques qui nous soustraient à tant de fatalités, le monde de la production et celui de la reproduction. L'enfantement humain se ramènerait ainsi à un cas particulier de la production, avec les mêmes systèmes de sécurité et les mêmes actions de garantie. Entre nous et l'enfant, il y aurait le même lien qu'entre nous et les choses, c'est-à-dire notre désir, seule autorité reconnue. Nous sommes maîtres des objets, les ayant imaginés et fabriqués, ils sont toujours à

notre merci. Ils sont faits pour notre usage et n'existent que par et pour l'usage. Nous les voulons les plus conformes à notre attente, les plus beaux, s'ils sont là pour l'esthétique, les plus fonctionnels, s'ils sont là pour notre service.

Or, comme devant l'homme nous sommes en train d'acquérir la maîtrise que depuis longtemps nous avons devant l'objet, il est à craindre (et cela se vérifie déjà) que devant cet être désormais accessible à nos décisions et à nos fabrications, nous développions la même mentalité, et que nous traitions l'enfant en objet, puisque comme l'objet nous le façonnons consciemment avec capacité d'élimination et de retouches. Déjà, le vocabulaire, ce "désir d'enfant" expression à la mode, montre que le souci de la procréation se modèle sur celui de la production. Le désir est le suprême magistrat: tout dépend de lui, la venue de l'enfant même si elle est apparemment impossible, la disparition de l'enfant, lorsque déjà annoncé, il est congédié, ainsi que l'on renvoie le garçon livreur qui s'est trompé de porte, mais la primauté du désir n'est pas le seul signe qui témoigne de ce passage de l'humain à l'objet.

Le second signe est le pouvoir que nous acquérons de le fabriquer à notre guise. Objet par le désir qu'il inspire, objet par l'extension de ce désir, c'est-à-dire la constitution même de l'enfant.
Dans ce nouveau rapport à l'enfant, on perd alors le bénéfice de l'attente d'un autre. Un être humain est toujours un autre, parce que doté d'une conscience singulière et d'une liberté, et à ce titre, il demeure merveilleusement un inconnu. Une chose n'appartient pas au registre de l'altérité parce qu'elle est dépourvue de conscience propre et de la capacité de dire "je" et "tu".

Si l'enfant est conçu comme un objet, l'amour n'est plus la rencontre de deux libertés, mais la possession du fabriqué par le fabricant et cela entraîne des conséquences très lourdes pour l'existentialité du produit. Or, de quel droit transformer un être en chose ?

Qu'est-ce qui justifie que nous modifiions, sur simple décision personnelle, le destin physiologique et social de notre enfant ? Pourquoi le calcul ou l'idée des parents prévaudraient-ils sur les virtualités aléatoires de la nature ? Eliminer dans la venue de l'enfant tout son aspect de "loterie", avec les ennuis possibles qu'elle contient, est une atteinte à sa liberté (sauf le cas où la nature elle-même rendrait impossible celte liberté). L'enfant non manipulé, laissé aux libres choix de la nature (sauf les cas où ces libres choix annuleraient toute liberté), apparaît, me contentant ou me mécontentant, comme un autre, c'est-à-dire un interlocuteur pleinement, parce qu'il porte une indétermination dont je ne suis pas le maître et qui est essentielle à son identité (imaginons, ce qui est pour l'instant et j'espère pour toujours, rigoureusement impossible, que nous déterminions nous-mêmes la personnalité physique et sociale d'un enfant, qui vivrait ainsi toujours enchaîné à la volonté de ses géniteurs, dans cette geôle invisible et désespérante qui ferait de son "'moi" une pure illusion).

L'enfant est l'œuvre de notre chair, mais pas de nos calculs et de nos mains. Il est engendré et non fabriqué. Il est reçu et non déterminé. Sa liberté est le fruit de sa contingence, où les parents n'ont pas de part; la merveille de la parenté consiste dans le respect de l'étrangeté de l'enfant, que les jeux de nature impliquent, que l'éducation préserve, qui consiste en l'effacement progressif de l'autorité. Ainsi se reconnaît, en cette singularité, la transcendance d'un être qui, comme tel, a le droit à un espace inviolable, qui est le "naos" de sa conscience et le sentiment absolument personnel de sa singularité.

Dans notre conception de l'enfant, hésitant entre être ou chose, se joue la dimension religieuse de notre société. Sans transcendance, elle nie l'homme comme transcendance et le réduit, faute de sens, à un objet dont la seule prétention est d'être là. Si elle garde un esprit de religion, (je n'ai pas dit de religion constituée, avec un panthéon et ses clergés), mais une simple couverture sur l'autre, une foi en quelque chose de toujours possible chez l'homme, si donc, elle garde un esprit de religion, elle maintient en l'homme le sens d'une grandeur devant laquelle s'arrête la science, l'obligeant ainsi à quelque humilité.

Recherches et interventions sur embryons humains in vitro à des fins médicales et scientifiques.

Mots clés

Avis du CCNE - Commercialisation du corps humain - Consentement écrit - Consentement parental - Diagnostic préimplantatoire - Don d'embryon - Embryon surnuméraire - Essai avec bénéfice individuel - Essai sans bénéfice individuel - Etablissement agréé - FIV - Moratoire - Personne potentielle - Pré-requis expérimental - Recherche génétique - Recherche sur l'embryon - Respect de la personne humaine et droits de l'homme - Stérilité - Thérapie génique
Clause de conscience - Couple - Développement foetal - Dignité - Recherche biomédicale et expérimentation - Réification.

Avis sur les problèmes posés par le développement des méthodes d'utilisation de cellules humaines et de leurs dérivés. Rapport.

N° 9 23 février 1987

Avis

Le Comité rappelle son attachement profond au principe selon lequel les produits d'origine humaine n'ont pas de prix et ne peuvent donc être ni achetés ni vendus.
Le Comité est consulté sur les problèmes éthiques posés par les incidences financières qui apparaissent à l'occasion des cultures de cellules humaines. Il formule à ce sujet l'avis suivant, dont il lui a paru nécessaire, compte tenu de son importance, d'en étendre la portée aux dérivés biologiques de ces cellules ou de leurs constituants (molécule d'ADN par exemple).

Les cellules, qui sont un produit du corps humain, ne peuvent en cela faire l'objet d'un commerce de la part de la personne dont elles sont issues. Toutefois cette personne peut en faire don, comme de son sang.

S'agissant d'un malade, le prélèvement de cellules à des fins diagnostiques ou thérapeutiques pour l'intéressé, doit être regardé comme implicitement consenti par ce dernier lorsque -et dans la mesure où- le prélèvement est nécessaire à ces fins. Il est néanmoins recommandé que ces malades soient toujours informés d'une utilisation possible, en vue de recherche scientifique, de leurs prélèvements.

L'utilisation ultérieure du prélèvement, qui doit rester strictement anonyme, peut revêtir deux aspects:

a) le produit est une substance (une molécule, ou un segment de la molécule d'ADN; par exemple) qui a nécessité un travail, parfois considérable de développement ou d'isolement (interféron, érythropoïetine comme dans le cas proposé, anticorps monoclonaux);

b) le produit est une cellule utilisée comme réactif de laboratoire; celle-ci doit cependant être cultivée, parfois clonée ou même transformée pour en rendre la multiplication indéfinie (immortalisation).

Bien que, dans le second cas, le travail de développement soit moindre que dans le premier cas, on peut admettre que ce travail puisse être rémunéré.

Du travail de développement, il faut distinguer le produit commercial qui peut en découler. Celui-ci entre dans les circuits normaux de la distribution.

Il résulte de ces considérations que le sujet duquel proviennent les cellules demeure étranger aux conséquences de leur traitement et de leur utilisation et que ses héritiers ne peuvent avoir sur ces cellules et leurs dérivés davantage de droits que lui-même.

En revanche, si les cellules doivent servir à des fins étrangères à une visée diagnostique, thérapeutique ou cognitive et trouver un usage relevant du seul domaine de l'économie, le Comité émet un avis défavorable.

Les problèmes ainsi soulevés méritent d'être approfondis, en particulier dans le sens d'une recherche du rôle des pouvoirs publics en la matière. Aussi le Comité se réserve-t-il d'en faire l'objet d'une étude complémentaire ultérieure.

Rapport

Les cellules provenant du corps humain ne peuvent être considérées différemment de tout autre élément de ce corps. Il n'existe donc pas de raison spécifique de les exclure du principe du refus de commercialisation. Il en résulte que l'homme ne peut être autorisé à vendre ses propres cellules.

Les raisons de cette prohibition sont les mêmes que celles qui empêchent tout négoce, par exemple du sang ou d'un organe, et tenant à la dignité de la personne, à la crainte des abus, à l'exploitation de la misère. Mais il en doit être autrement pour le don de cellules qui ne saurait être interdit davantage que le don de sang.

Pour le donneur sain, il n'apparaît pas de difficulté particulière.

Pour le malade, la question est plus délicate: l'hypothèse est celle du prélèvement nécessaire, compte-tenu de la thérapeutique.

Deux problèmes sont d'abord à résoudre:

a) le don doit-il être explicite ? Le patient accepte les soins qu'exige sa maladie dans tous leurs aspects. Il accepte donc aussi le prélèvement. On peut alors considérer que le don de cellules est implicite pour les raisons suivantes: le prélèvement est à la fois nécessaire à coup sûr, et souvent salutaire; il fait partie de l'accord aux soins formulés *ab initio* ; l'exigence d'un accord explicite en vue du don serait à la fois malaisé à expliquer en fonction des mentalités diverses des intéressés, et constitutif d'un obstacle inutile à la recherche.

b) le don implique-t-il le rejet de toute incidence financière ? S'agissant du donneur, la réponse ne peut qu'être affirmative.

Mais les cellules, après culture, débouchent sur la fabrication de substances destinées à la biologie ou à la médecine et vendues à ces fins. N'en résulte-t-il pas une contradiction avec l'interdiction de la vente des produits du corps humain ?
Il faut rappeler que le don auquel a consenti explicitement ou implicitement le sujet, c'est celui de cellules. A partir de là, deux situations sont possibles à envisager:

1) *ce qui est en cause n'est plus un produit du corps humain, mais un dérivé sous forme de la substance fabriquée.* Par conséquent, à la phase de recueil du produit, succède celle de sa transformation (en interféron ou érythropoïétine dans le cas qui nous est soumis). Ce qui fait l'objet d'un prix, ce n'est pas une part du corps humain, c'est le travail fourni et la substance qui en résulte;

2) *dans l'autre cas, c'est la cellule elle-même qui est commercialisée, et non pas son dérivé divisé.* On peut l'utiliser dans des tests de laboratoire. Il n'y a pas de raison décisive de formuler à cette occasion une exigence accrue qui risquerait de priver la science d'un élément de recherche.

En effet, d'une part, la notion de don paraît suffisante pour éviter les abus dont pourraient souffrir les donneurs, d'autre part, c'est quand même le travail des techniciens qui justifie pour la plus grande part l'incidence financière.

Dans ces conditions, le sujet, après avoir donné, n'a aucun titre à profiter d'un produit ou d'un travail qui lui sont étrangers. Ses héritiers, et c'est la réponse à la question précise qui nous est posée, n'ont donc pas davantage de droits que leur auteur.

On ne peut négliger enfin le problème de l'utilisation éventuelle de cellules humaines visant à la fabrication de produits non médicaux.

Dans cette hypothèse, le don perdrait son fondement généreux et sa justification: il ne tendrait plus à une amélioration du diagnostic ou de la thérapeutique.

Il permettrait la réalisation d'une opération exclusivement commerciale. Si on devait l'admettre, on ne saurait tolérer que la personne en cause ne soit pas clairement informée de la destination qui va être donnée aux cellules prélevées.

Mais, même au prix de cette condition, le Comité ne peut considérer comme éthique le passage total du produit du corps humain de la santé à celui de l'économie.

La finalité diagnostique ou thérapeutique permet de rendre tolérable l'aspect commercial du processus. Dès lors que cet aspect deviendrait exclusif, toute justification de l'utilisation de produits du corps humain disparaîtrait.

Mots clés

Commercialisation du corps humain - Don anonyme - Don de tissu - Prélèvement, transfusion et transplantation.
Coût et bénéfice - Diagnostic - Industrie pharmaceutique - Information du malade - Recherche à visée cognitive - Recherche thérapeutique

AVIS SUR L'UTILISATION DE LA MIFÉPRISTONE (RU 486). RAPPORT.

N° 10 **16 décembre 1987**

Avis

L'avis du Comité consultatif national d'éthique est demandé dans des conditions très précises et se situe dans le cadre des lois existantes.

Plusieurs membres du Comité ont exprimé des réserves, leurs convictions ne leur permettant pas d'accepter l'interruption volontaire de grossesse. Ces réserves ont été enregistrées.

Le Comité consultatif national d'éthique a été saisi d'une demande d'avis sur l'utilisation de la mifépristone (RU 486). Cette molécule a, entre autres propriétés, celle d'être une anti-progestérone. Elle peut donc être utilisée comme un abortif. Il en résulte que les interruptions volontaires de grossesse ainsi provoquées permettent d'éviter toute intervention chirurgicale.

Tout en prenant acte de ce résultat, le Comité entend formuler à cette occasion certaines observations d'ordre général. L'administration d'un produit nouveau ne saurait, quels que soient ses vertus intrinsèques et son caractère bénéfique, être admise en contradiction avec la législation.

C'est ainsi que la mifépristone qui n'exige qu'une prise unique pourrait conduire les intéressés à ne pas respecter les dispositions contenues dans la loi du 17 janvier 1975 modifiée par la loi du 31 décembre 1979 sur l'interruption volontaire de la grossesse. Or, ces dispositions répondent à des impératifs d'ordre général que la seule apparition d'un produit nouveau ne peut faire disparaître.

Par conséquent, il importe que l'usage d'un tel produit ne soit autorisé que dans le cadre des lois en vigueur et sous surveillance médicale. En effet, s'il peut avoir pour effet d'éviter le recours à une intervention chirurgicale, il ne doit pas, pour autant, entraîner une augmentation du nombre des IVG.

Les problèmes ainsi posés conduisent le Comité à insister dès maintenant sur l'importance qu'il y a, d'emblée, à n'autoriser la prescription et l'emploi de ce produit que dans des centres hautement spécialisés.

Ceci serait d'autant plus aisé que ces centres existent déjà à l'heure actuelle.

Rapport

Un essai thérapeutique ayant été proposé à l'hôpital Cochin, le Comité d'éthique de l'hôpital Cochin a été saisi. Il a jugé que le problème avait une portée très générale et dépassait sa compétence. Il a donc transmis le dossier pour une étude complète au Comité consultatif national d'éthique.

Notre avis est donc demandé sur un essai multicentrique très précis. On trouvera le texte de cet avis après le présent rapport, mais nous estimons qu'il est nécessaire de le faire précéder de remarques introductives, et de le faire suivre de réflexions concernant l'avenir.

L'essai qui nous est soumis se rapporte à l'avortement. Aussi il semble important , en préambule, de souligner que pour nombre de Français et de Françaises, actuellement, l'avortement est vécu comme un échec.

Il ne se justifie que par la théorie du moindre mal. C'est bien d'ailleurs dans cet esprit qu'a été votée la loi de 1975 qui l'autorise sous certaines conditions.

Mais, chaque année, sont pratiqués dans le monde 40 à 50 millions d'avortements.

En France, le nombre d'avortements va en diminuant depuis deux ans mais il était encore de 173 000 en 1985.

Devant de tels chiffres, la recherche de méthodes d'avortement sûres, ne mettant pas en jeu la vie de la femme, laissant le moins de séquelles physiques possibles, s'impose comme une nécessité.

Le RU 486 pourrait, dans des cas bien précis, être une de ces techniques sûres. Cette molécule semble déclancher un avortement ressemblant à une fausse-couche spontanée et permet d'éviter les complications liées à la chirurgie.

L'expérimentation qui nous est soumise se propose de contrôler cette hypothèse.

Cette étude semble pouvoir être divisée en trois parties :
• une partie technique,
• une partie concernant la loi française sur l'IVG,
• une partie éthique

La partie technique

Un livret donnant le "curriculum vitae" scientifique du RU 486 est joint au protocole d'expérimentation.

Il développe les points suivants :

1) *Le RU 486 fait partie du groupe des anti-hormones,*

- Le RU 486 a, parmi ses propriétés, d'être *un anti-progestérone*. Il est né de la collaboration Roussel-Uclaf/Professeur Baulieu. C'est la première fois qu'en clinique nous disposons d'un tel produit.

• Le RU 486 est un anti-progestérone car il empêche la progestérone d'être utilisée par l'organisme.

La progestérone agit en se liant dans les noyaux de cellules, dites cibles, à des récep-

teurs spécialisés ; cette liaison “progestérone-récepteur” fait apparaître dans les tissus des modifications spécifiques.
Or, le RU 486, obtenu en modifiant une molécule de progestérone synthétique, a une affinité 6 fois plus forte pour les récepteurs à la progestérone que la progetérone elle-même. Il occupe ces récepteurs, n'induit aucune action, mais empêche la progestérone d'agir faute de récepteur.

• La progestérone est une hormone indispensable au maintien de la grossesse. Elle est secrétée par l'ovaire jusqu'à deux mois de grossesse, ensuite par le placenta jusqu'à l'accouchement.

D'où la proposition d'utiliser le RU 486 comme abortif. Le RU 486 occupant les récepteurs de la progestérone, celle-ci ne sera plus active. L'œuf ne pourra plus se développer et sera expulsé.

- Ce produit est aussi *un anti-glucocorticoïde*. Cette propriété a été étudiée dans d'autres expérimentations.

2) *Les études faites avec le RU 486 ont été :*

- Etudes galéniques, pharmacologiques, pharmacocinétiques, toxicologiques, chez l'animal. Il n'a été trouvé, en particulier, aucun effet tératogène chez les fœtus de rate ou de lapine.

- Etudes de pharmacologie cinétique, de biodisponibilité chez l'homme.

- L'effet anti-glucocorticoïde a été soigneusement étudié. Aux doses utilisées dans l'expérimentation qui nous est soumise, il ne semble pas être retrouvé.

3) *Le RU 486 a été expérimenté comme abortif chez la femme, pour la première fois à Genève par Herman en 1983*. Les expérimentations continuent depuis, sous l'égide de l'OMS, du Population-Council et de la firme Roussel/Uclaf.

Depuis trois ans, plus de 850 femmes l'ont pris dans le monde entier dans cette indication, en particulier en France, Pays nordiques, Hollande, Chine.

De ces expérimentations il ressort :

- Par voie buccale, la dose de 600 mg prise en une seule fois semble la plus efficace.

- Le RU 486 interrompt, dans 90 % des cas, les grossesses antérieures à 35 jours d'aménorrhée et dans 85 % des cas, les grossesses inférieures à 41 jours d'aménorrhée.

- L'efficacité diminue à 60 % pour des grossesses de 6 semaines.

- le RU 486 entraîne des fausses-couches analogues aux fausses-couches spontanées. Comme dans celles-ci, il existe des métrorragies. Dans les 2/3 des cas, elles sont classées comme abondantes ou très abondantes par les patientes.
Les accidents hémorragiques ayant nécessité des gestes thérapeutiques ont été rares (2,5 % des cas). Ils sont survenus au début de l'expérimentation où le produit était mal connu. Ils semblent liés à l'expulsion elle-même et non au produit qui ne modifie pas les test de coagulation.

- Le RU 486 à cette dose est extrêmement bien toléré cliniquement et biologiquement.

- Le RU 486 ne semble pas avoir de retentissement sur la fécondité ultérieure des femmes, car des femmes ayant eu des IVG par RU 486 ont eu des enfants normaux ensuite.

L'expérimentation qui nous est soumise

Riche de ces expérimentations préalables, la firme Roussel/Uclaf se propose, dans cette étude, "de préciser l'efficacité et la tolérance du RU 486 dans l'interruption volontaire de la grossesse d'âge inférieur ou égal à 41 jours d'aménorrhée, dans le cadre de la loi française sur l'IVG".

1) *Il s'agit d'un étude multicentrique*, réalisée par 25 centres au moyen d'une série de 10 cas par centre, qui pourront être étendus puisque le but est d'atteindre 400 cas en 3 mois.

2) *Les critères techniques d'inclusion* sont l'âge de la grossesse inférieur ou égal à 41 jours d'aménorrhée contrôlée :

• par l'examen clinique ,
• par le dosage de l'HCG. Cette hormone, secrétée par l'œuf, peut être dosée 2 à 3 jours après l'implantation de celui-ci dans la muqueuse utérine, donc vers le 8°/10° jour après la fécondation, avant tout retard de règles ; elle permet d'affirmer la grossesse,
• par une échographie pelvienne ; elle ne permet pas d'affirmer la grossesse, car l'œuf n'est pas toujours visible à ce stade, mais elle permet d'éliminer une grossesse plus tardive.

3) *Les critères d'exclusion* sont essentiellement l'anémie, les maladies entraînant un trouble de la coagulation, l'insuffisance hépatique, surrénale, les traitements à base de cortisone;

4) *L'administration du produit* : 3 comprimés pris à l'hôpital à jeun, ou 3 heures environ après la prise d'un repas, en présence du médecin prescripteur.

Une liste détaillée des médicaments à ne pas utiliser en même temps que le produit est jointe en annexe au protocole.

5) *La surveillance biologique* est prévue par deux bilans :

• un avant la prise du RU,
• l'autre 10 jours après le RU.
Ils portent sur la NFS, les plaquettes et les tests hépathiques.

6) *Les résultats sont évalués* 7 à 10 jours après la prise des comprimés.

L'efficacité est jugée d'après l'interrogatoire, l'examen clinique, le dosage de l'HCG et l'échographie pelvienne.

- Est un succès, l'évacuation complète de l'utérus,
- Est un échec, la nécessité de réaliser un acte chirurgical pour

• grossesse persistante,
• interruption de la grossesse sans expulsion,
• rétention de l'œuf,
• métrorragies importantes nécessitant un curretage hémostatique.

La tolérance porte sur :

- le saignement,
- les douleurs,
- les modifications des examens de laboratoire.

7) *De nombreuses recommandations sont faites à l'expérimentateur* dans le livret qui lui est remis pour mener à bien l'essai :

- assurer une permanence téléphonique de jour et de nuit,
- avoir un suivi assidu des patientes, au besoin leur téléphoner si elles ne sont pas présentes au rendez-vous prévu.

Enfin, fait nouveau, un moniteur appartenant aux laboratoires Roussel suivra l'expérimentation afin de vérifier la qualité des essais cliniques.

"Les cahiers d'observation et les documents qui en sont la source seront revus en détail par le moniteur lors de chaque visite au centre. L'expérimentateur et son équipe devront coopérer avec le moniteur et lui fournir toute information manquante chaque fois que cela sera possible".

En cela, les laboratoires Roussel suivent, semble-t-il, les recommandations du Ministère. Mais, ne peut-il là y avoir quelques craintes de violation du secret médical, le moniteur n'étant pas forcément un médecin ?

Donc, sur le plan scientifique, cet essai thérapeutique est entouré de nombreuses précautions. Cependant le Comité national demande que le moniteur soit un médecin.

Comparaison des autres techniques d'IVG avec le RU 486

1) Sur ce plan technique, il semble important de connaître les avantages du RU 486 par rapport aux autres techniques d'avortement.

Lorsque la loi légalisant l'IVG a été votée en 1975, les médecins français n'avaient aucune expérience des "avortements légaux". Ils connaissaient seulement les complications effroyables des avortements clandestins.

Aussi les praticiens, qui pensaient qu'il était de leur devoir d'appliquer la loi, s'interrogeaient-ils sur les techniques à employer et sur les complications qu'elles allaient éventuellement entraîner.

Actuellement en France, la technique de l'aspiration s'est largement imposée à tous comme étant la plus sûre : après dilatation par des moyens mécaniques du col et de l'endocol - véritables verrous de l'utérus - le contenu utérin est aspiré au moyen d'une canule.

Une anesthésie, dont le type varie avec les praticiens, est nécessaire :
- anesthésie générale avec hospitalisation qui, suivant les équipes, varie de 6 heures à 48 heures.
- anesthésie locale avec hospitalisation de 3 heures.

2) La technique de l'aspiration, indéniablement, a fait disparaître dans leur quasi-totalité les accidents majeurs liés à l'avortement clandestin.

- *Quasi-disparition de la mortalité, des accidents gravissimes*
Le professeur Goulon, qui dirige un service de réanimation, rappelle que, dans son service, entre 1965 et 1975, 120 femmes ont été admises pour complications gravissimes des avortements : 60 chocs toxi-infectieux -30 embolies gazeuses- 42 insuffisances rénales- 2 endocardites et 5 phlébites graves. 18 femmes en sont mortes.
De 1975 à 1985, il n'y a eu aucune demande d'admission dans son service pour ce même motif.

- *Quasi-disparition des séquelles infectieuses tubaires entraînant une stérilité.*
Actuellement, les MST sont les pourvoyeurs à 80 % des stérilités d'origine tubaire.

3) Ce bilan est remarquable, mais il n'est pas parfaitement satisfaisant. En effet, quelles que soient l'habileté et la conscience professionnelle des équipes, comme dans toute intervention chirurgicale, il persiste des risques qui, après 8 semaines d'aménorrhée, augmentent rapidement avec l'âge de la grossesse;

Nous n'avons pas de statistiques nationales et le regrettons ; nous devons nous rapporter à d'autres pays employant les mêmes techniques, en particulier les USA.

- *Risque mortel :*
infime, mais pas nul.
Avant 6 semaines de grossesse, 0,5 pour 100 000, disent les statistiques américaines - les 2/3 de ces morts sont dûs à des accidents d'anesthésie, anesthésie nécessitée par l'intervention chirurgicale-

- *Risque de complications immédiates graves :*

Elles surviennent surtout sous anésthésie générale :
• Perforation de l'utérus, 0,29 %, parfois grave, pouvant entraîner des résections du grêle.
• Hémorragies internes, 0,05.%
• Hémorragies utérines, 0,54 %
• Déchirure du col, 1,73 %
• Au total, 2,61 %

Elles sont moindres, sous anésthésie locale, 1,05 %

- *Risques de complications lointaines :*

Ils sont extrêmement difficiles à évaluer :

• Poursuite de grossesse : extrêmement rare (à l'Hôtel-Dieu de Paris, 1 cas sur 4500 IVG).
• Rétention placentaire obligeant à réintervenir. Le taux de 1 % est généralement admis.
• Infections entraînant une stérilité. Elles semblent rares mais ne sont pas nulles, les MST étant beaucoup plus redoutables dans ce domaine (80 %).
• Accolement des parois de l'utérus (synéchie), entraînant une stérilité. Cet accident n'est pas fréquent, il est facilement traité, mais entraîne une intervention chirurgicale.
• Béance de l'isthme entraînant des accouchements prématurés. Aucune preuve formelle n'a pu être apportée dans ce domaine, mais cette hypothèse ne peut être complètement rejetée à priori.

4) Le RU 486, médicament qui déclenche un avortement, devrait faire disparaître toutes ces complications liées à la chirurgie.

Avec ce traitement, l'utérus, au lieu d'être forcé, s'ouvre de lui-même et expulse son contenu comme dans les fausses couches spontanées. Aucun geste mécanique n'est nécessaire, la physiologie utérine est parfaitement respectée.

Ce mode d'avortement comporte, comme nous l'avons déjà vu, des risques.
L'expérimentation qui va avoir lieu devrait nous aider à les préciser.

- *Risques graves :*

• Taux d'échec de 10 à 15 % avec le risque éventuel d'une possibilité de malformation

fœtale si la grossesse se poursuit. Dans un proche avenir, l'association RU 486 + prostaglandine pourra peut-être améliorer les résultats.

Il faut souligner que, pour apprécier le résultat d'un traitement par le RU 486, ni l'interrogatoire (survenue de pertes de sang), ni l'examen clinique (utérus trop petit à ce stade), ne sont entièrement fiables. Il faut toujours avoir recours à des moyens complémentaires : échographie pelvienne ou dosage de l'HCG.

• Métrorragies souvent abondantes, très rarement hémorragies. Cependant, cette éventuelle complication entraîne une étroite surveillance des femmes. Cela sera parfaitement réalisé dans l'expérimentation qui nous est proposée puisque le protocole demande qu'un médecin puisse être joint jour et nuit.

Mais ces deux problèmes : taux non nuls de poursuite de la grossesse avec nécessité de moyens sophistiqués pour déceler cette éventualité, risques d'accidents hémorragiques faibles mais existants, font que ce produit, pour le Laboratoire Roussel, doit être réservé aux pays à haute technicité médicale et ne peut être donné dans les pays en voie de développement.

- Risques mineurs :

• Contractions utérines douloureuses, nécessitant cependant rarement des antalgiques.

• Arrêt de la grossesse sans expulsion, qui contraint à recourir actuellement à des manœuvres chirurgicales d'évacuation. Dans un proche avenir, les prostaglandines pourraient médicalement induire cette évacuation.

Mais ces risques du RU 486 peuvent être parfaitement maîtrisés par une surveillance médicale de bonne qualité. Aussi, le RU 486 semble être un réel progrès parce qu'il respecte la physiologie utérine, induit un avortement analogue aux fausses-couches spontanées et évite tout geste chirurgical accompagné toujours d'une certaine mortalité et morbidité.

Les éventuelles répercussions sociologiques

1) Certains pourraient penser que ces avortements par le RU 486 sont trop faciles, qu'ils pourraient être utilisés comme méthode de contraception.

• Le même argument avait été avancé par les adversaires de la législation de l'IVG en 1975. Après 10 ans d'application de la loi, nous constatons, au contraire, que le nombre des IVG décroît malgré un meilleur recensement, que la France est un des premiers pays pour l'utilisation de la contraception dite moderne.

• Sur le plan de la femme, l'expérience prouve qu'il n'est pas facile de prendre un abortif, qu'il n'est pas facile de faire seule un avortement qui va durer 2 à 3 jours, entraînant des pertes de sang abondantes et des douleurs.

De nombreuses patientes ayant le choix de la méthode, RU 486 ou aspiration, ont préféré l'aspiration car elles ne faisaient pas elles-mêmes le geste abortif. L'avortement lui-même était terminé en 15 minutes dans le milieu sécurisant de l'hôpital.

Enfin, le RU 486 entraîne de nombreuses contraintes techniques, dosages HCG, échographie, qui ne sont pas faciles à vivre.

2) Une méthode aussi simple d'avortement peut-elle faire baisser la natalité ?

En France et en Europe, la natalité a baissé bien avant la guerre de 1939-1940, alors que les IVG étaient sévèrement réprimées.

La législation de l'IVG en France n'a pas changé la natalité. Il en est de même dans tous les pays d'Europe où les lois sur l'IVG ont été votées à des dates différentes.

Des pays comme l'Espagne et la Belgique, qui n'avaient pas autorisé l'IVG, ont vu leur natalité chuter également. Certains pays en voie de développement sont aussi un bel exemple *a contrario* de cette règle. Malgré l'adoption de la contraception moderne, la législation de l'IVG, leur taux de fertilité n'a pas diminué.

En fait, peu importent les techniques, les couples ont le nombre d'enfants qu'ils désirent. La technique médicale, par son perfectionnement, peut simplement éviter que des accidents mortels ou graves n'apparaissent lors de la régulation des naissances.

En conclusion, il semble que nous pouvons donner un avis favorable à une expérimentation conduite avec rigueur sur le plan scientifique pour un produit qui est une innovation et peut faire disparaître la morbidité liée aux techniques chirurgicales d'évacuation de l'utérus.

L'IVG provoquée par le RU 486 et la loi Veil :

Ce protocole permet de la respecter.
La loi française demande que :

1) L'âge de la grossesse soit de moins de 12 semaines d'aménorrhée.
nous sommes bien en-deçà de ce délai : 5 semaines d'aménorrhée.

2) L'IVG ait lieu dans un établissement d'hospitalisation public ou dans un établissement d'hospitalisation privé, satisfaisant aux dispositions de l'article L. 179.

Le RU 486 sera pris dans un établissement d'hospitalisation public, ayant reçu l'agrément du Ministère de la santé pour pratiquer des IVG : l'hôpital Port-Royal de Paris;

"L'IVG soit pratiquée par un médecin"

Le RU 486 sera absorbé en présence d'un praticien.

Rappelons que, lors du vote de la loi, le législateur avait réclamé ces deux mesures afin que l'IVG soit médicalisée, prise en charge par le corps médical. Les femmes seront sous une surveillance médicale extrêmement poussée.

3) La femme soit majeure ou, pour les mineures, qu'elles soient munies d'une autorisation parentale.

Le protocole spécifie "femme âgée au moins de 18 ans ou munie d'une autorisation parentale".

4) La femme ait un entretien social.

Lors de la consultation préliminaire, avant la prise du RU 486, seront mises en route les formalités légales de l'IVG.

5) Le délai légal de réflexion de 8 jours, avant la 2ème consultation médicale où la patiente signera la demande d'IVG, est le seul point qui pourrait faire question.
Il peut être respecté, grâce aux tests de grossesse actuels, capables de détecter une grossesse dès le 10ème jour après la fécondation.

Soit un test fait deux jours après un retard de règles, au 32e jour d'aménorrhée. Après un délai de réflexion de 8 jours, l'aménorrhée est de 32 + 8 = 40 jours, dans les délais de l'expérimentation.

Conclusion

Il semble donc que, sur le plan légal, rien ne s'oppose à ce que nous donnions notre approbation à cette expérimentation.

Peut-être pourrions-nous, toutefois, poser le problème, non pas du principe du délai car, l'expérience le prouve, il est indispensable, mais de la durée de 8 jours.

En effet, il pourra, dans l'avenir, empêcher certaines femmes de bénéficier du RU 486, l'efficacité du produit étant strictement limitée dans le temps. Elles seraient alors obligées de recourir aux méthodes chirurgicales.

Or, la loi stipule, qu'en cas d'urgence, le médecin peut raccourcir ce délai.

Aussi, pourrions-nous considérer que dans ce cas -date limite d'efficacité du RU 486- il y a urgence et souhaiter que le délai soit raccourci de quelques jours.

Cela nous permettrait d'être sûr que le principe du délai de réflexion est bien respecté.

Mots clés

Clause de conscience - Essai clinique - Expérimentation humaine - Hospitalisation - IVG - Loi sur l'IVG 1975 - Mifépristone - Surveillance médicale.
Etude comparative - Secret médical - Sécurité.

Avis sur une demande concernant une étude réalisée sur des sujets volontaires sains au cours d'une expérience de simulation des modifications cardio-vasculaires et des tissus de soutien observées chez l'homme en apesanteur. Rapport.

N° 11 16 décembre 1987

Avis

Il s'agit d'une étude de physiologie spatiale visant à comprendre les processus d'adaptation de l'homme à l'environnement particulier de la microgravité et de définir des contre-mesures physiques et pharmacologiques pour prévenir les troubles inhérents à l'apesanteur. L'objectif est d'assurer de meilleures conditions de confort et de sécurité aux futurs équipages. L'expérience entreprise permet de reproduire au sol les effets observés chez l'homme en apesanteur.

Le Comité a considéré que trois aspects de cette demande exigeaient une attention particulière : le risque encouru et l'assistance médicale des sujets, le choix des sujets, les sommes qui leur sont versées.

1) Le projet soumis apparaît très complet quant à la nature des risques encourus, de l'assistance médicale permanente mise en œuvre, et aussi sur l'information fournie aux sujets avant et pendant l'expérimentation.

2) Comme l'essai comporte un grand nombre d'opérations et se poursuit pendant une assez longue durée, il requiert des sujets un certain degré de participation. Le Comité en déduit cette conséquence qu'il importe que la sélection de ces sujets se fasse dans toute la mesure possible d'abord parmi des futurs cosmonautes, ensuite parmi les chercheurs des laboratoires concernés et les étudiants dont les travaux ont pour objet cette catégorie de problèmes.

3) Par suite, ceux-ci se trouvent en mesure de fournir une participation active à l'expérience. Ils sont donc en droit de prétendre à la rétribution de leur travail. Deux consé-

quences sont à déduire de cette analyse : d'une part, la somme qui leur est versée ne saurait être forfaitaire mais devrait être évaluée en fonction du travail accompli, d'autre part, les textes en vigueur en la matière devraient trouver ici leur application, en particulier au regard des législations fiscales et de sécurité sociale.

Il en résulte qu'ainsi, en aucune manière, le paiement consenti n'est assimilable à un acte de commerce du corps humain.

Il serait souhaitable, qu'en pareille circonstance, une autorité étrangère aux différents participants à l'expérience se prononce sur le montant de la somme versée

Rapport

"Etude chez des volontaires sains des effets de la dépressurisation de la moitié inférieure du corps en tant que contre-mesure utilisée en médecine spatiale. Cette étude sera réalisée au cours d'une expérience de simulation des modifications cardio-vasculaires et des tissus de soutien observés chez l'homme en apesanteur".

Remarque liminaire

Le projet, soumis au Comité national d'éthique par le Centre spatial du CNES, Toulouse, représente le volet français d'un programme conjoint CNES - NASA, volet français dont le début de réalisation est prévu pour l'été de 1987, alors que l'essentiel du volet américain (différents types d'exercices musculaires) a déjà été réalisé.

Justification du projet

La microgravité (impesanteur), qu'elle qu'en soit la durée, provoque chez l'homme toute une série de modifications physiologiques, qui sont à l'origine de troubles plus ou moins graves présentés par les spationautes, soit en vol, soit à leur retour au sol.

Les troubles qui intéressent ce projet du CNES sont de deux ordres :

1) Un syndrome de déconditionnement cardio-vasculaire (40-50 % des équipages), qui se traduit par une diminution des performances cardiaques : diminution de la capacité à effectuer un effort, et intolérance orthostatique pouvant aboutir à la syncope. Il faut rappeler à ce propos que le séjour en impesanteur provoque une redistribution importante des liquides de l'organisme (sang, liquide interstitiel, lymphe, LCR), de la moitié inférieure du corps vers les régions thoracique et céphalique. Chez l'homme les volumes ainsi déplacés sont d'environ 2 litres.

2) Des modifications des tissus de soutien : perte de masses musculaires (atrophie) et osseuse (déminéralisation). Le but des études de physiologie spatiale poursuivies dans ce domaine est de comprendre les processus adaptatifs de l'homme à l'environnement particulier de la microgravité, et de définir des contre-mesures physiques et pharmacologiques pour prévenir les troubles inhérents à l'impesanteur, et partant, d'assurer de meilleures conditions de confort et de sécurité aux futurs équipages.
L'affranchissement de la gravité étant irréalisable au sol, une méthodologie d'étude a

été élaborée, qui reproduit au sol certains des effets cardio-vasculaires, et peut-être musculaires et osseux, qui sont observés chez l'homme en impesanteur : le décubitus prolongé, horizontal, ou, mieux antiorthostatique, tête en bas (de -5 à -15°).

De plus, à titre de contre-mesure physique, la moitié inférieure du corps peut être soumise à une dépressurisation relative grâce à une enceinte ; c'est la méthode dite de LBNP (lower body negative pressure). En dehors des éléments d'information que fournit le LBNP comme contre-mesure physique du décubitus, l'hypothèse de travail est qu'elle peut apporter les éléments d'une prophylaxie des troubles cardiovasculaires de l'impesanteur.

Cette méthodologie de LBNP, adoptée depuis 20 ans dans divers pays (USA, URSS, RFA) est à la base du projet du CNES, qui en étudiera, sur des volontaires, les effets sur le syndrome de déconditionnement cardio-vasculaire, et sur les involutions musculaires et osseuses.

L'originalité de l'étude française est double :
- Il s'agit de la première étude des effets spécifiques du LBNP (-50 mmHg) comme prophylaxie du syndrome de déconditionnement cardio-vasculaire ;
- Parmi les innovations techniques, elle comporte pour la première fois :

• l'utilisation des méthodes non-invasives de la spectrométrie et de l'imagerie RMN pour les mesures des masses et des métabolismes osseux et musculaires, .
• la prise en compte de l'hormone cardiaque, l'ANF, comme facteur important de la régulation des compartiments hydro-minéraux de l'organisme, à coté du système rénine-angiotensine-aldostérone et de l'AVP,
• les mesures des effets psychologiques du LBNP (qualité du sommeil, performances psychologiques, attention, vigilance).

Exposé technique succinct

Sujets

L'étude portera sur 6 sujets sains (3 témoins et 3 avec LBNP) étudiants en médecine, volontaires, sélectionnés et parfaitement éclairés, qui seront étudiés pendant 6 semaines : 1 semaine de mesures de base, 1 mois de décubitus antiorthostatique à -6° ; et 5 jours de récupération.

Mesures effectuées

1) Les effets du séjour d'un mois en décubitus seront étudiés, comparant une série de mesures effectuées au cours de la semaine de préparation et celle de récupération. Les mesures suivantes seront effectuées :
- tolérance cardio-vasculaire et hormonale à l'orthostatisme (tables basculantes) ;
- capacité à l'effort (bicyclette ergométrique) ;
- masse musculaire (imagerie RMN et électromyographie) ;
- métabolisme musculaire (spectrographie RMN) ;
- densité osseuse (absorptiométrie photonique) ;
- métabolisme osseux (métabolites et hormones urinaires et sanguines avant et après 5 minutes d'exercice) ;
- débit cardiaque (Fick C02) ;
- débit circulatoire intracrânien (Doppler) ;
- volume des membres inférieurs (pléthysmographie) ;
- régulations neurohumorales des volumes hydro-minéraux (biochimie urinaire et sanguine) ;
- performances psychologiques, sommeil et humeurs (batterie de tests et EEG).

2) Tout au long du mois de décubitus antiorthostatique à -6° se dérouleront :
- quotidiennement, 3 à 6 séances de 20 minutes de LBNP (-50 mm Hg) et, autour de ces séances : pléthysmographie des membres inférieurs (en tant que mesure du volume et contrôle préventif de phlébites), biochimie urinaire ; tests psychologiques ;
- 1 fois par semaine, un test de masse musculaire, 1 débit cardiaque et biochimie sanguine et 2 EEF ;
- toutes les 2 semaines : 1 test métabolique osseux.

Nota bene : On soulignera la compétence des équipes de spécialistes des facultés de médecine de Toulouse, de Lyon et de Tours en physiologie spatiale et dans chacune des spécialités médicales du projet.

Localisation

Toute l'étude sera effectuée au Centre hospitalier régional de Toulouse, qui fournira à cet effet : 1 unité de soins et 1 équipe paramédicale (4 infirmières DE, 4 agents hospitaliers, 1 diététicien, 1 masseur-kinésithérapeute)

Encadrement médical

- Chaque protocole expérimental comporte deux responsables scientifiques (professeurs spécialisés des Facultés de Médecine de Toulouse, Lyon et Tours).
- L'équipe médicale est complétée par 2 médecins du CNES, 1 médecin de la COMEX, 4 médecins spécialistes, 1 médecin aérospatial, 1 médecin réanimateur.
- Pendant la période de décubitus, les sujets reçoivent deux visites médicales par jour.
- Un service de garde et astreinte est assuré.

Considérations éthiques

But de l'expérimentation humaine

Même si les aspects cognitifs (physiologie de l'adaptation de l'homme aux conditions vitales critiques) ne sont pas absents de cette étude, son but essentiel est de connaître les causes physiopathologiques des troubles plus ou moins graves liés au séjour en impesanteur observés chez les spationautes depuis le début des vols spatiaux de l'homme, et de rechercher les moyens de les prévenir. Il s'agit, avant tout, d'une étude à visée médicale, qui rejoint d'autres études moins sophistiquées, effectuées depuis 20 ans (USA et URSS notamment) et qui avaient elles-mêmes été précédées d'une expérimentation sur des modèles animaux.

Sujets humains étudiés

Plutôt que de proposer pour ces études des chercheurs des Laboratoires participants, les responsables ont choisi un groupe d'étudiants en médecine volontaires. Ce choix offre les avantages suivants : groupe homogène de jeunes gens exempts de passé médical particulier : présélection sévère par les médeçins de la COMEX, selon les critères médicaux de l'"Air Force Class 3" (personnels navigants de l'Armée de l'Air) ; consentement éclairé sur la base d'informations aisément compréhensibles ; coopération active avec l'encadrement médical de l'étude.

Risques encourus

1) On relèvera d'abord, qu'à l'exception des mesures de biochimie sanguine, qui nécessitent la mise en place temporaire d'un cathéter veineux, toutes les méthodes de mesures sont atraumatiques.

2) Les risques encourus sont donc essentiellement ceux de toutes les études sur l'homme exposé à des situations critiques, à des contraintes extérieures importantes. D'ailleurs, le protocole mentionne l'établissement d'une police d'assurance pour chacun des sujets.

Pourtant, les conditions de cette expérience apparaissent optimales, en raison de :
- la sélection rigoureuse des sujets humains étudiés,
- la localisation hospitalière et l'excellent encadrement médical et paramédical de l'étude,
- la grande expérience en recherches biomédicales aérospatiales des responsables sectoriels de l'étude.

Le rapport technique note d'ailleurs qu'aucun accident ou incident n'a été signalé par les pays qui ont pratiqué jusqu'ici des études comparables.

Rémunération

Le protocole prévoit une allocation forfaitaire nette de 15 000 F par sujet.

S'agissant d'une expérimentation requérant pendant 6 semaines, et 24 h sur 24, une coopération éclairée et active de la part des sujets étudiés, expérimentation qui ne risque aucunement de devenir pour eux une source régulière de revenus, le principe d'une rémunération forfaitaire n'apparaît pas inéthique et son montant n'est pas anormal (il représente environ 10 % des émoluments versés aux sujets d'expériences hyperbares de la COMEX).

Conclusion

Après plusieurs autres pays, le CNES entreprend, en un projet conjoint avec la NASA, une étude chez l'homme visant à mieux connaître les effets biologiques néfastes de l'impesanteur liés aux séjours spatiaux, et à les prévenir. Cette étude survient au moment où la France et l'Europe s'engagent plus activement dans des programmes spatiaux humains, en association avec les puissances spatiales du moment.

Le projet soumis au Comité national d'éthique -qui est sans doute l'un des rares projets du genre soumis à un Comité d'éthique, du monde-, est complet et permet d'en apprécier la qualité au plan technique et au plan de l'assistance sociale et médicale des sujets d'étude.

Il n'appelle, de la part du rapporteur, aucune objection d'ordre scientifique ou éthique, quant à sa justification, les conditions de son exécution et sa faisabilité.

Mots clés

Consentement éclairé - Expérimentation humaine - Médecine spatiale - Recherche internationale - Rémunération - Sujet se prêtant à la recherche - Surveillance médicale - Volontaire sain.
Commercialisation du corps humain - Etudiant - Recherche à visée cognitive - Recherche militaire - Sécurité.

Avis sur l'expérimentation médicale et scientifique sur des sujets en état de mort cérébrale. Rapport.

N° 12 **7 novembre 1988**

Avis

Le terme "mort cérébrale" doit être préféré à celui de "coma dépassé" afin d'éviter la confusion avec les comas prolongés.

La mort cérébrale signifie l'arrêt irréversible de toute activité du cerveau (hémisphères et tronc cérébral). Elle correspond à une destruction de l'ensemble des cellules cérébrales. Le cerveau est mort, mais les autres organes fonctionnent parce qu'ils sont irrigués par un sang dont la teneur en oxygène et gaz carbonique est maintenue au niveau physiologique grâce à la respiration artificielle.
Un tel état n'est possible que par l'intervention des techniques modernes de réanimation. Il ne peut être maintenu que quelques jours.

Le diagnostic de mort cérébrale ne doit être porté qu'avec la plus grande rigueur. La mort cérébrale, en l'état actuel des connaissances, est reconnue grâce à un faisceau de signes:

- absence totale de conscience et d'activité spontanée
- disparition de toute respiration spontanée même en hypercapnie (1)
- mydriase bilatérale, fixe, aréflexique et immobilité des globes oculaires
- abolition de tous les réflexes qui dépendent du tronc cérébral
- électroencéphalogramme plat (ou "nul") constaté sur deux enregistrements au cours d'une période d'au moins six heures.

Il est indispensable de tenir compte des circonstances d'apparition du coma, car, lorsqu'il s'agit d'un coma d'origine toxique (ou susceptible d'avoir été accentué par des sédatifs), d'un coma par hyperthermie profonde primitive, ou d'un coma par grande insuffisance endocrinienne, la période d'observation doit être prolongée.

L'interprétation des signes de mort cérébrale rencontre aussi des difficultés chez l'enfant de moins de trois ans et la période d'observation doit être dans ce cas à quarante-huit heures.

(1) hypercapnie : excès de gaz carbonique dans le sang

Lorsque les signes ci-dessus mentionnés sont *au complet* pendant un temps suffisant, la mort cérébrale est certaine.

La mort cérébrale est la mort de l'individu. Le certificat de décès doit être établi dès le moment où elle est constatée. Conformément au décret du 31 mars 1978 sur les prélèvements d'organes, la constatation du décès est faite par deux médecins hospitaliers dont un chef de service ou son remplaçant. Lorsqu'on envisage un prélèvement d'organes en vue d'une transplantation, les deux médecins signataires ne peuvent appartenir à l'équipe médicale de transplantation.

La constatation de la mort cérébrale autorise à arrêter les manœuvres qui entretenaient artificiellement la respiration et la circulation dans l'organisme. Si un prélèvement est envisagé pour transplantation d'organes, les appareils ne sont débranchés qu'après le prélèvement .

Le prélèvement d'organes est autorisé dans les conditions prévues par la loi du 22 décembre 1976 et le décret du 31 mars 1978. Il faut que le sujet n'ait pas manifesté de son vivant son opposition à un tel prélèvement.

Le contrat tacite qui lie malade et médecin ne comporte pas que le médecin puisse procéder sur le malade à des expériences scientifiques.
L'intérêt de la recherche scientifique médicale est à prendre en considération, mais nous devons placer en premier le respect dû à la personne et à sa dépouille mortelle, la loyauté vis à vis des volontés du défunt et vis à vis de sa famille, la confiance qui ne peut être trahie. On ne peut méconnaître l'épreuve de la famille et des proches affrontés à la situation paradoxale et douloureuse du décès d'un parent ou ami continuant à présenter des apparences de vie.

Les conditions morales exigées pour l'expérimentation sur des malades (c'est-à-dire le consentement de l'intéressé, et l'intérêt direct de l'expérience pour le sujet), ne sont évidemment pas remplies dans le cas de la mort cérébrale.
Nous ne pensons pas que l'on puisse, pour des expériences scientifiques, se prévaloir d'un consentement présumé du sujet comme la loi permet de le faire pour les transplantations d'organes. Il y a une différence entre une transplantation d'organes susceptible de sauver une vie humaine dans l'immédiat, et une expérimentation dont le résultat n'est pas prévisible. La loi du 22 décembre 1976 qui parle de "fins thérapeutiques ou scientifiques" concerne seulement les organes prélevés.

En conclusion, le Comité consultatif national d'éthique estime qu'un médecin ne peut procéder à des expériences sur un sujet en état de mort cérébrale, à moins que le sujet n'ait déclaré de son vivant et par écrit vouloir faire "don de son corps à la science" ou à la "recherche scientifique".

Rapport sur l'expérimentation médicale et scientifique sur des sujets en état de mort cérébrale

• Définition de la mort cérébrale

Le terme "mort cérébrale" doit être préféré à celui de "coma dépassé", pourtant très expressif, afin d'éviter la confusion avec les comas prolongés. La mort cérébrale signifie l'arrêt irréversible de toute activité du cerveau (hémisphères et tronc cérébral). Elle correspond à une destruction totale des cellules cérébrales. Le cerveau est mort, le fonctionnement des autres organes est entretenu par la ventilation artificielle.

Un tel état n'est observé que grâce à l'intervention des techniques modernes de réanimation. Il ne peut être maintenu que quelques jours.

Dans l'état actuel de nos connaissances, la mort cérébrale est reconnue grâce à un faisceau de signes, ceux-ci sont au nombre de cinq :

- absence totale de conscience et d'activité spontanée

- disparition totale de la respiration spontanée même en hypercapnie

- mydriase bilatérale fixe, aréflexique, et immobilité des globes oculaires

- abolition de tous les réflexes qui dépendent du tronc cérébral

- électroencéphalogramme plat (ou "nul"), c'est-à-dire silence électrique total, constaté sur deux enregistrements au cours d'une période d'observation d'au moins six heures.

Il est important d'ajouter :

1°) *que chez l'enfant de moins de trois ans,* la période d'observation clinique et électrique doit être portée à quarante-huit heures (immaturité cérébrale)

2°) qu'il est indispensable de tenir compte des *circonstances d'apparition du coma.* Car les signes de mort cérébrale, notamment l'EEG plat, ne sont pas absolument significatifs lorsque le sujet se trouvait dans un *coma d'origine toxique* ou susceptible d'avoir été accentué par des sédatifs ; ou bien dans un coma par *hypothermie profonde primitive* ; ou encore par une *grande insuffisance endocrinienne.*
Dans ces trois cas, *une observation plus longue est nécessaire.*

Lorsque les cinq signes ci-dessus indiqués sont présents *au complet* pendant un temps suffisant d'observation, la mort cérébrale est certaine.

Il n'est pas indispensable de confirmer le diagnostic par la recherche des potentiels évoqués du tronc cérébral, qui pourrait être hautement significative mais qui relève présentement d'une technique délicate et très spécialisée : ni par l'angiographie qui montrerait l'arrêt de la circulation sanguine dans le cerveau.

La mort cérébrale est la mort de l'individu. Le certificat de décès est établi dès le moment où elle est constatée. Conformément au décret du 31 mars 1978 sur les prélèvements d'organes, la constatation du décès doit être faite par deux médecins hospitaliers dont un chef de service ou son remplaçant. Lorsqu'on envisage un prélèvement d'organes en vue d'une transplantation, les deux médecins signataires ne peuvent appartenir à l'équipe médicale de translantation.

• Conséquences du diagnostic de mort cérébrale

1. La constatation de la mort cérébrale

autorise à arrêter les manœuvres qui entretenaient artificiellement la respiration et la circulation dans l'organisme.
(Si un prélèvement est envisagé pour transplantation d'organes, les appareils ne seront débranchés qu'après le prélèvement).

2. Le prélèvement d'organes

est autorisé sur le corps d'une personne décédée dans les conditions prévues par la loi du 22 décembre 1976 et le décret du 31 mars 1978. Il faut que le sujet n'ait pas manifesté de son vivant son opposition à un tel prélèvement.
L'accord de la famille n'est pas exigé par la loi. Mais les réanimateurs considèrent qu'ils ont le devoir de s'entretenir avec les proches du défunt et s'efforcent d'obtenir leur adhésion.

3. Recours à des sujets en état de mort cérébrale pour des expériences scientifiques.

Certains l'on proposé en ajoutant : "plutôt que de pratiquer ces expériences sur des volontaires sains ou des malades". Mais un sujet en état de mort cérébrale n'est peut être pas dans les conditions adéquates pour permettre une expérience scientifiquement satisfaisante.

La loi de 1976 parle des prélèvements d'organes "à des fins thérapeutiques ou *scientifiques*". Mais il faut noter que cette loi s'intitule "loi relative aux prélèvements d'organes", qu'elle a été faite pour les prélèvements et non pour des expériences. On ne peut méconnaître qu'il y a une différence entre une *transplantation* susceptible de sauver une vie humaine dans l'immédiat et une *expérience* dont l'intérêt n'est pas prévisible.

Un corps en état de mort cérébrale est celui d'une personne dont la mort est certaine mais dont les organes - cerveau exclu - sont encore dans des conditions vitales, entretenues artificiellement. Les soignants s'en occupent encore.

Le contrat tacite qui s'est formé entre malade et médecin ne comporte pas que le médecin puisse procéder sur son malade à des expériences. Nous devons considérer non seulement l'intérêt de la recherche scientifique médicale, mais aussi le respect dû à la personne et à sa dépouille mortelle, la loyauté vis à vis des volontés du défunt et vis à vis de sa famille, la confiance qui ne doit pas être trahie. Le médecin n'est pas propriétaire du corps de celui qu'il soignait.

Nombreux sont les textes déontologiques qui ont traité de l'expérimentation en médecine depuis le Code de Nuremberg de 1947. Ces textes n'ont pas envisagé le cas de la mort cérébrale encore inconnue, ou trop peu connue. Tous insistent sur l'importance du *consentement libre de l'intéressé*, et exigent que l'expérimentation sur malade ait un *intérêt direct* pour ce malade.

Dans le cas de la mort cérébrale, l'intérêt direct n'a plus de sens. Il n'est pas davantage question de recueillir un consentement.
Nous ne pensons pas que l'on puisse, pour des expériences scientifiques, se prévaloir d'un consentement présumé du sujet, comme la loi permet de le faire pour les transplantations d'organes.

Il faudrait que le sujet, souhaitant être encore utile à l'humanité, si possible, après la mort, ait déclaré de son vivant sous une forme indiscutable vouloir faire le "*don de son corps à la science ou à la recherche scientifique*". Cette éventualité existe, elle sera vraisemblablement de moins en moins rare parce que l'idée de solidarité humaine, de participation au bien commun, au progrès scientifique, fait son chemin.

En l'absence du consentement du sujet, on a proposé de recueillir le *consentement de la famille*, et l'avis favorable d'un *Comité d'éthique local*.
Le consentement de la famille a son importance. Nous avons dit plus haut que, pour les transplantations d'organes, les réanimateurs s'estimaient moralement obligés de l'obtenir.

Quant à l'intervention d'un Comité d'éthique, elle appelle quelques remarques. Si cette clause venait à être imposée, elle ne pourait qu'être approuvée, et permettrait au moins de déconseiller des expériences inutiles ou dépourvues de rigueur scientifique. Mais elle ne doit pas nous servir d'échappatoire et ne nous dispense pas de donner une réponse de principe à la question qui nous est posée : qu'a-t-on le droit de faire sur un sujet en état de mort cérébrale ?
Cette clause serait cependant difficile à exécuter. La durée de l'état de mort cérébrale n'excédant pas quelques jours, il serait vain d'escompter la possibilité de réunir d'urgence un Comité d'éthique pour chaque cas. On imagine alors que le Comité d'éthique puisse être interrogé à l'avance sur un projet d'un certain type d'expérience à réaliser le jour où l'on disposerait d'un sujet en état de mort cérébrale. Le Comité pourrait bien juger à l'avance de la valeur scientifique de l'expérience, mais comment pourrait-il apprécier les conditions dans lesquelles le diagnostic de mort cérébrale sera porté? les conditions dans lesquelles la famille sera informée et donnera son accord ?

Il y a peut être lieu de craindre aussi la disparité des avis donnés par les divers Comités d'éthique locaux, semant une certaine confusion et créant une jurisprudence hétéroclite qui ne serait pas longtemps tolérable.

Le recours à l'avis d'un Comité d'éthique ne résoud donc pas toutes les difficultés.

4. Les mêmes considérations s'appliquent à l'utilisation des corps en état de mort cérébrale à des fins pédagogiques pour l'apprentissage de certaines techniques.

Deux conclusions sont envisageables :

1. Un médecin ne peut pas décider de pratiquer des expériences sur un sujet en état de mort cérébrale, à moins que ce sujet n'ait déclaré de son vivant vouloir faire don de son corps à la science.

2. Le médecin ne peut pratiquer des expériences scientifiques sur un sujet en état de mort cérébrale qu'avec accord (écrit ?) de la famille du défunt (ou qu'en l'absence d'une opposition de la famille) et avec l'avis favorable d'un Comité d'éthique.

Après discussion, le Comité décide d'adopter la première solution.

Rapport : Peut-on se livrer à des expériences sur un sujet dans un "état végétatif chronique" ?

Le Comité national d'éthique a déjà rendu un avis sur cette question le 24 février 1986. Il avait rappelé, au nom du respect de la personne humaine, qu'un "malade ne peut faire l'objet d'un essai thérapeutique sans rapport avec le traitement de la maladie qui l'atteint".

Il convient en effet de distinguer *l'essai thérapeutique* dont le sujet pourrait éventuellement tirer profit et qui, de ce fait, est légitime, et l'expérience scientifique sans rapport avec le cas pathologique, qui est à rejeter.

On donne le nom d'"*état végétatif chronique*" à un tableau clinique que l'on peut observer dans les suites d'un coma grave.

Après quelques semaines ou quelques jours de coma profond, le sujet *sort du coma*. Il ouvre les yeux, il a des mouvements oculaires, il a des alternatives de sommeil et de réveil, la respiration spontanée n'est pas abolie, on peut mettre en évidence une certaine réactivité.
Mais on ne peut communiquer avec lui. Il n'est pas possible de savoir s'il perçoit quelque chose, s'il reste un degré de conscience, si la douleur est perçue. L'électroencéphalogramme est perturbé mais son tracé n'est pas nul.

Cet état correspond à des lésions importantes des hémisphères cérébraux, tandis que le tronc cérébral est en partie respecté.

L'état végétatif chronique peut durer des mois et des années, à la condition de poursuivre des soins parfaits (alimentation par sonde gastrique, surveillance des équilibres biologiques et correction des déséquilibres, prévention des escarres et des infections, etc...).

Une récupération n'est pas impossible au cours des premiers mois. Au delà d'une année, cette récupération est rarissime.

Les sujets dans cet état sont encore des personnes humaines, ce sont des malades. Leurs cerveau n'est pas mort. Ils ne sont plus dans le coma. Peut-être ont-ils conscience de quelque chose, peut-être ressentent-ils certaines douleurs.

La position du Comité national d'éthique en 1986 ne nous paraît pas devoir être modifiée. Le médecin ne peut se servir d'un sujet en état végétatif chronique pour d'autres expériences que celles qui pourraient avoir une utilité pour le malade lui-même.

Mots clés

Consentement présumé - Consentement d'une tierce personne - Dignité - Essai sans bénéfice individuel - Expérimentation humaine - Intérêt du malade - Loi Caillavet sur le prélèvement d'organes - Mort cérébrale - Respect de la personne humaine et droits de l'homme.
Avis de comité d'éthique - Coma - Enfant - Essai clinique - Etat végétatif chronique - Etiologie.

Recommandations sur les Comités d'éthique locaux. Rapport.

N° 13 — 7 novembre 1988

Recommandations

Le Comité consultatif national d'éthique institué par le décret n° 83-132 du 23 février 1983 constate que les autres Comités d'éthique qui sont apparus sur l'ensemble du territoire ne procèdent d'aucun texte et présentent des modalités diverses de fonctionnement et de gestion.

Il considère que nombre de ces Comités qui ont déjà joué un rôle important doivent, pour poursuivre leur action avec une efficacité renforcée, recevoir une légitimité officielle et bénéficier d'un certain degré d'organisation. Dans cette perspective, le Comité national formule les recommandations suivantes :

1 - L'existence des Comités d'éthique est subordonnée soit à un texte les créant, soit à une décision de l'autorité publique leur délivrant un agrément. Dans les deux cas, l'avis du Comité national sera recueilli.

2 - Les Comités d'éthique sont institués, les uns dans le cadre hospitalier, les autres dans le cadre local ou régional. En outre, une place est réservée aux Comités de spécialités et aux Comités établis auprès des grands centres de recherche.

3 - Les Comités sont composés, selon un mode pluraliste, à la fois de représentants des professions de santé et de personnes venant d'horizons divers, choisies pour leur compétence et leur intérêt pour les problèmes éthiques.

4 - Les Comités rendent des avis sans force obligatoire.

5 - Les Comités se prononcent sur les demandes ayant trait aux recherches sur l'homme, formulent des avis sur les problèmes éthiques posés par la recherche, contribuent à partir de leur réflexion éthique à une action de formation et d'information du public.

Rapport

Introduction

Les Comités d'éthique procèdent d'origines différentes.
Le Comité national est né d'un texte : le décret n° 83 132 du 23 février 1983. Il n'en va pas de même pour les Comités locaux, régionaux, hospitaliers, de spécialités. Non seulement leur dénomination ne figure dans aucune loi ou aucun décret, mais encore nombre d'entre eux ne sont issus d'aucune espèce de document. Citons cependant les Comités de l'Assistance publique de Paris dont l'organisation relève de la circulaire du Directeur Général de l'Assistance publique en date du 25 juin 1981, suivie de celle du 30 juillet 1984. On pourrait dire qu'on a assisté à une éclosion spontanée des Comités d'éthique, sans coordination, en fonction seulement des besoins et de l'intérêt qu'un certain nombre de personnes y portaient.

Quel système apparaît le meilleur sur le plan des principes ? Celui d'une légitimité conférée par un texte répond à notre souci de logique juridique ; il donne aux Comités une autorité officielle qui est de nature à renforcer l'efficacité de leurs avis. Toute autre formule ne leur confère d'autre légitimité que celle qui leur vient officieusement des instances locales (hospitalières ou universitaires), qu'ils se donnent à eux-mêmes et que celle qu'ils conquièrent par une autorité reconnue et respectée. Sans doute pourrait-on soutenir que l'éthique ne se décrète pas, ou du moins ne s'organise pas, et énoncer que l'organisation en la matière doit se limiter à la mise en marche, qu'ensuite toute latitude peut être laissée à l'organisme ainsi créé pour travailler comme il l'entend. En revanche, un caractère officiel minimal est de nature à décourager une prolifération de groupements approximatifs et à appliquer, grâce à un certain nombre de conditions, une marque d'authenticité et de sérieux aux Comités qui se constituent.

I - Les missions des Comités d'éthique

Le Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé a proposé la création d'autres Comités d'éthique dans son avis sur les essais de nouveaux traitements chez l'homme (1984). Il y recommande "qu'il soit obligatoire de leur soumettre tout essai sur l'homme visant à évaluer une intervention d'ordre curatif, préventif ou diagnostique" et précise : "ce sont ces mêmes Comités qui devraient examiner tous les problèmes moraux soulevés par la recherche dans les domaines de la biologie, de la médecine, et de la santé".

D'autres instances envisagent une mission plus large des Comités d'éthique : les Comités ont pour objet de faciliter la décision des médecins qui ont à résoudre des problèmes d'ordre éthique à l'occasion de l'exercice de leur activité, notamment dans leurs rapports avec les malades et leur famille (lettre d'information n° 32 du Directeur Général de l'Assistance Publique à Paris, relative aux Comités d'éthique hospitaliers, 30 juillet 1984). Au-delà d'une mission d'évaluation de la recherche, on voit ainsi apparaître la possibilité d'exercice d'un rôle de conseil auprès des médecins , y compris pour des conduites diagnostiques ou thérapeutiques.

Les Comités d'éthique qui sont apparus depuis quelques années en France ont des activités très diverses. Certains se limitent à l'étude de protocoles d'essais de nouveaux médicaments, d'autres évaluent toute recherche entreprise dans le cadre d'un Centre hospitalo-universitaire. Certains limitent leur champ d'intervention à une spécialité médicale comme la cardiologie ou la réanimation, d'autres privilégient une réflexion et des actions d'information largement ouvertes en direction du public. Cette hétérogénéité peut refléter des situations historiques différentes d'un endroit à l'autre,

mais l'expérience montre que, quel que soit leur lieu d'intervention, leur mission commune est de promouvoir une recherche médicale de qualité menée dans l'intérêt de la société et des sujets et dans le respect de leurs droits. En maintenant un degré d'exigence éthique de haut niveau, ils favorisent une relation de confiance entre la communauté scientifique et le public.

• Le problème des missions des Comités a été analysé sur le plan international.

La notion d'évaluation des protocoles d'expérimentation portant sur l'être humain par des Comités indépendants et créés spécialement à cet effet pour donner avis et conseils a été clairement affirmée à plusieurs occasions par l'Assemblée médicale mondiale (déclarations d'Helsinki 1964, Tokyo 1975).

Dans les directives internationales proposées pour la recherche biomédicale par l'OMS et le Conseil des organisations internationales des sciences biomédicales (1982), il est précisé : "Dans les pays où la recherche médicale n'est pas centralisée, il est préférable que les protocoles soient examinés du point de vue éthique au niveau local ou régional". Les responsabilités fondamentales des Comités locaux d'appréciation éthique sont doubles :

- vérifier que toutes les interventions proposées, en particulier l'administration de médicaments en cours de mise au point, ont été évaluées par un organisme d'experts compétent qui les a jugées suffisamment sûres pour pouvoir être menées sur des sujets humains ;

- s'assurer que tous les autres problèmes éthiques découlant d'un protocole ont reçu une solution satisfaisante sur le plan des principes comme sur celui de la pratique.

• Pour ce qui concerne la France, on peut définir quatre axes d'activités :

EVALUATION DES PROJETS DE RECHERCHE

Il convient que tout protocole de recherche impliquant l'être humain soit soumis à un Comité d'éthique pour évaluation, qu'il émane de centres hospitaliers ou d'organismes de recherche, publics ou privés.

La dualité d'avis par suite d'une nécessaire complémentarité conduit à poser une question essentielle à la bonne marche des Comités : le caractère scientifique des projets. En d'autres termes, les différentes missions décrites ci-dessus peuvent-elles être celles d'un même Comité ou nécessitent-elles la mise en place de structures différentes?

Aux Etats-unis, existent dans les hôpitaux les Institutional Review Board, qui évaluent les protocoles de recherche et les Institutional Ethical Committees qui interviennent dans le domaine de la pratique médicale.

Une telle distinction ne paraît pas nécessaire dans l'état actuel du développement des Comités d'éthique en France. Certes, telle ou telle mission sera privilégiée en fonction des situations locales mais la liberté doit être laissée aux Comités d'étudier les questions qui leur seraient soumises par les médecins et chercheurs concernés.

On l'a dit maintes fois : "ce qui n'est pas scientifique n'est pas éthique". Cette proposition provoque le partage en deux phases de l'étude d'un protocole et amène deux questions : est-il scientifique ? est-il éthique ? Les deux phases peuvent se dérouler à l'intérieur du même Comité. A l'inverse, on peut envisager la consultation préalable

d'un conseil scientifique composé d'un petit nombre qui, de son côté, serait habilité à consulter le cas échéant, des experts extérieurs. On rejoint ici dans quelque mesure la notion des commissions de spécialités. Mais la gradation des avis ne serait pas dans tous les cas nécessaire et elle ne devrait pas entraîner des retards supplémentaires préjudiciables aux chercheurs.

PRATIQUE CLINIQUE

Si la mission des Comités d'éthique locaux concernant l'évaluation des projets de recherche est unanimement reconnue, l'extension de leur compétence à d'autres domaines fait l'objet d'appréciations quelquefois divergentes. Ainsi peuvent-ils jouer un rôle dans des décisions cliniques ou thérapeutiques.

On ne peut que répondre par la négative s'il s'agit seulement d'intervenir dans la relation entre le praticien et ses patients. Mais il est tout à fait concevable que, confronté à des questions éthiques difficiles, le médecin puisse développer une réflexion avec le Comité qui lui apportera une aide pour sa propre décision. Cette réflexion sera d'autant plus pertinente et fructueuse que le Comité réunira des compétences multidisciplinaires au-delà du monde médical.

En pareil cas, il conviendra de ne pas franchir abusivement les frontières qui séparent, d'une part, la déontologie de l'éthique, d'autre part, la pratique médicale de la recherche. Ces séparations ne vont pas de soi car les diverses activités considérées sont parfois mêlées.

PROBLEMES D'ORDRE GÉNÉRAL

C'est au Comité national qu'il revient de formuler avis et recommandations concernant les questions morales suscitées par le développement de la recherche pure et de la recherche clinique. Confrontés à ce type de question, les Comités d'éthique locaux devraient saisir le Comité national. Cependant, ils peuvent jouer un rôle important dans la recherche d'un "consensus". Situés sur le terrain même de la recherche et de la pratique médicale, ils constituent aussi une structure privilégiée pour développer une réflexion avec les acteurs de la recherche et de la pratique médicale. Dans ce cas cependant, les conclusions et recommandations qu'un Comité local pourrait être amené à formuler devraient être considérées moins comme un avis que comme une contribution à une réflexion plus ample.

L'INFORMATION ET LA FORMATION.

La réflexion éthique ne doit être ni confidentielle ni réservée à des spécialistes. Elle s'attache, en effet, à des problèmes qui parfois mettent en question le sort de l'homme et l'avenir de la société. C'est pourquoi les Comités d'éthique doivent prendre en charge des missions de formation et d'information.

Il serait paradoxal que leurs membres vivent en monde clos.
En France, ils participent déjà à des enseignements et des réunions d'information organisés à tous les niveaux. Aussi est-il possible de définir deux domaines où leur intervention semble devoir être privilégiée : les milieux professionnels de la recherche et de la santé, et aussi l'éducation, qu'il s'agisse de l'enseignement scolaire ou universitaire.

Si la participation des membres des Comités locaux à la formation paraît naturelle et souhaitable, ils ne sont pas les seuls à pouvoir assumer cette responsabilité qui ne constitue pas leur mission principale.
Une certaine liberté devrait leur être laissée pour adapter leur mode d'intervention dans ce domaine aux situations locales, par exemple par la constitution d'un fonds documentaire.

II - Organisation

Modalités de création et de mise en place

On lit dans l'avis rendu par le Comité national relatif aux recherches sur les embryons humains "in vitro" que l'exécution des projets de recherche doit être soumise à un Comité d'éthique agréé. Cette notion d'agrément traduit une exigence particulièrement importante. En l'état actuel des choses, rappelons-le, le Comité national est issu d'un texte réglementaire ; les Comités de l'Assistance Publique de Paris sont groupés au sein d'une structure coiffée par un Comité central. Ce sont là des modalités suffisantes pour qu'au moins un autre Comité national ne s'institue pas sans le secours d'un nouveau texte et qu'un nouveau Comité hospitalier de l'Assistance Publique ne vienne pas se constituer à Paris sans l'assentiment du Comité central. Mais, sous ces réserves, rien n'empêche la création d'un Comité d'éthique qui choisirait ce titre quelles que soient sa composition, son implantation, son activité. On imagine la confusion qu'introduirait dans les esprits un Comité qui serait établi en vue de contrecarrer des positions contestées ou un autre qui serait créé simplement pour approuver une expérimentation hasardeuse.

Un premier parti consisterait à s'inspirer des modalités de création du Comité national. Un texte de la nature du décret porterait création des divers Comités d'éthique sur l'ensemble du territoire et ainsi leur apporterait le support officiel qui leur manque actuellement. Ce document devrait donc s'inspirer d'une notion de découpage géographique et traiterait des compétences, de la composition, de la procédure. Il aurait l'avantage de la clarté juridique en ce qu'il apparaitrait comme le complément du décret précité du 23 février 1983. Mais si cette solution devrait être choisie, elle entraînerait par elle-même et par ses conséquences une minutieuse organisation des Comités.

Une autre formule consisterait, sans recourir à un texte réglementaire circonstancié, à utiliser un procédé simple qui, n'imposant pas de règles détaillées, apporterait une consécration officielle aux Comités. Ceux-ci bénéficieraient d'un certain degré de diversité dans leur organisation et leur fonctionnement mais leur point commun serait d'avoir été considérés comme remplissant les conditions minimales pour exister. C'est ainsi que leur maintien ou leur institution seraient subordonnés à un agrément. Resterait à désigner l'autorité qui serait habilitée à délivrer cet agrément.

La tendance première serait d'envisager ici la compétence du Comité consultatif national. Mais pareille attribution relèverait non plus de l'avis mais de la décision et serait de nature à entraîner sur le plan juridique des conséquences qui ne seraient plus conformes à l'esprit de l'institution. L'agrément dans ces conditions ne peut émaner que d'une autorité publique.

Si cette option était retenue, la consultation du Comité consultatif national n'en apparaîtrait pas moins nécessaire en raison de la connaissance approfondie des problèmes posés, acquise par cet organisme. Il ne donnerait pas un agrément mais il devrait formuler un avis. Il ne s'agirait pas d'instituer ainsi un contrôle tatillon. Il reviendrait seulement au Comité national de fonder son appréciation sur quelques critères simples tels que ceux du pluralisme dans la composition, d'une implantation opportune, d'un mode de fonctionnement correspondant à l'esprit de l'institution. Il devrait bannir toute volonté d'uniformisation systématique des Comités.

Nous ne nous dissimulons pas que cette tâche supplémentaire impliquera la formation par le Comité national d'une cellule de travail dans laquelle devraient être représentés les Comités locaux et qui aura pour fonction d'étudier la répartition des Comités, les conditions de leur création, et le maintien des modalités qui auront permis de formuler

un avis à leur sujet. Cette cellule ne saurait, bien entendu, instaurer un contrôle inquisiteur mais elle serait à l'origine d'une liaison bénéfique aux uns et aux autres.

Forme juridique et financement

Les considérations qui précèdent, relatives aux modalités selon lesquelles les Comités sont habilités à fonctionner, supposent qu'on ne leur impose pas une structure juridique uniforme. Certains Comités régionaux se sont constitués sous la forme d'une association régie par la loi du 1er juillet 1901. Cette formule permet de traduire l'absence de but lucratif des Comités et la possibilité d'avoir un budget autonome. N'en demeure pas moins, pour l'ensemble des Comités, le problème des modalités de leur financement.

Certes, les activités de leurs membres sont totalement bénévoles et leurs dépenses sont réduites. Néanmoins, il serait utile de préciser cette situation et, tout en leur permettant de façon claire de trouver les moyens d'assurer leur vie matérielle, de parvenir à harmoniser les différents régimes. La transparence financière écarte d'autant plus opportunément toute interprétation malveillante que les objectifs sont entièrement désintéressés. Ces considérations amènent à déconseiller, parmi les sources de financement, celles qui proviendraient directement de personnes ou d'organismes dont certaines activités sont subordonnées aux avis rendus. Il en irait de même, s'agissant de fonds provenant des organismes de recherche ou de soins ou de l'industrie privée. Néanmoins, la critique disparaîtrait si le laboratoire, la firme pharmaceutique, les organismes de recherche ou de soins contribuaient aux divers frais exposés par le versement d'une somme, non pas au Comité, mais à un organe central chargé de répartir les fonds entre les divers Comités et qui exercerait ainsi nécessairement un certain contrôle de leur gestion financière. Il pourrait alors s'agir d'un organisme d'état.

Implantation

La répartition de divers Comités sur le territoire impose un choix entre deux partis distincts. Ou bien, on donne une préférence, pour reprendre une expression souvent utilisée, au système du quadrillage ; ou bien, sans esprit de système, on se contente d'une solution pragmatique d'implantation la meilleure possible au rythme des besoins. Certes, un strict découpage présenterait l'avantage de la clarté et de la logique ; il permettrait, de plus, d'échapper à toute difficulté de recherche de compétence pour les demandeurs d'avis. Mais cette formule ne serait pas, du moins dans l'état actuel de notre réflexion, en harmonie avec le souci d'éloigner le plus possible les Comités de la rigidité administrative. Une certaine souplesse d'organisation et de fonctionnement nous paraît nécessaire à l'épanouissement d'organismes se consacrant à un domaine qui ne s'accommode guère de structures et de catégories. Tout en nous en tenant à cette option, nous n'en devons pas moins tenter de tracer les différentes voies possibles. Elles sont ouvertes par les expériences en cours qui ont vu apparaître des Comités hospitaliers, régionaux, de spécialités. Il faut s'arrêter un instant à chacun d'entre eux.

Les Comités peuvent trouver quelques exemples d'organisation dans ceux qui se sont constitués sous l'égide de l'Assistance Publique de Paris qui s'est dotée d'un Comité central (voir circulaires du Directeur de cet organisme précitées). Il existe un certain nombre de Comités dans le cadre des CHU ou CHR de province. Il va de soi que toute l'activité de recherche de l'établissement doit être reliée à ce Comité qui trouve là son terrain naturel de compétence. Tel est son avantage. Mais il existe aussi un inconvénient virtuel : celui de devenir ou de laisser naître le soupçon d'être devenu un Comité "ad hoc". Ce danger peut être écarté par l'introduction des non-techniciens de la santé (juristes, philosophes, historiens), des médecins privés, en particulier des géné-

ralistes, qui ne doivent, en aucune manière, être écartés du débat éthique et des représentants des autres établissements hospitaliers et de recherche de la région.
L'existence de Comités d'éthique hospitaliers, même s'ils se limitent aux problèmes internes de l'établissement, n'exclut pas celle d'autres Comités établis dans le cadre régional ou local et soumis aux conditions d'agrément. Ils peuvent être eux aussi saisis de protocoles d'essais. Mais et surtout, il leur revient un autre rôle qui répond à l'un des objectifs cités précédemment ; celui, en dehors de tout cas particulier, de réfléchir à certains problèmes éthiques et de s'appliquer à stimuler la réflexion de l'opinion à leur sujet par les différents canaux à leur disposition : médias, enseignement, colloques.

La coexistence des Comités régionaux et hospitaliers pourrait ainsi s'accompagner d'une complémentarité de leurs rôles respectifs.

D'autres Comités d'éthique sont organisés par les sociétés savantes, souvent au niveau international. Ils font partie du réseau de consultations possibles sur des questions spécifiques les concernant.
Leur organisation et leurs rapports avec l'ensemble des Comités mériteront une étude particulière.

Composition

Le problème de la composition des Comités n'est pas en relation directe avec celui de leur implantation. Cependant on verra que, selon la nature du Comité, certaines adaptations peuvent apparaître nécessaires. Avant d'en venir à ces nuances, quelques principes sont à poser. Le premier d'entre eux est celui de la pluridiciplinarité ou, pour user d'un terme à l'abri de toute interprétation trop restrictive, du pluralisme. Est considérée, en effet, comme essentielle la réunion de personnes de professions, de philosophies, de religions différentes. Certes, on peut imaginer, et des exemples en existent, que les Comités soient composés des seuls médecins, ou plus largement des seuls techniciens de la santé. Relevant de spécialités diverses, (en cela on peut les qualifier de pluridisciplinaires), ils peuvent valablement élaborer des observations qui dépassent l'aspect de technique biologique ou médicale pour s'élever, à propos de certaines situations qui le méritent, à une réflexion générale sur les données et les conséquences éthiques de ces situations. Ils s'interrogent entre eux sur leur propre action au regard non pas de la bonne conduite de leurs travaux mais du contexte extra-professionnel de ces travaux. Une pareille formule nous paraît insuffisante pour deux raisons. En premier lieu, il est difficile pour des professionnels, quels qu'ils soient, de s'évader de leurs domaines et d'évaluer la totalité des questions qui se posent à eux. Un concours extérieur est un apport précieux. En second lieu, un avis rendu par un Comité de composition unitaire aura moins de crédit qu'un avis rendu par un Comité pluraliste, aux yeux de l'opinion qui trouvera dans ce second cas le reflet de ses propres préoccupations et aura le sentiment justifié d'avoir eu des interprètes.

S'agissant des techniciens de la santé, il convient de souhaiter la représentation la plus diverse possible. En effet, l'appréciation d'un protocole sur le plan scientifique requerra souvent l'examen d'un spécialiste qui sera en mesure d'apporter à ses confrères tous les éclairages nécessaires. La présence de ce spécialiste évitera dans la plupart des cas l'appel à un consultant extérieur et permettra ainsi un gain de temps appréciable. A titre d'exemple, on peut penser que les spécialités les plus spécifiques doivent avoir des porte-parole au sein du Comité, par exemple la psychiatrie, la pédiatrie. Ajoutons que la désignation d'infirmières, très proches par leurs fonctions des préoccupations des patients, ainsi que des membres des professions paramédicales, serait très opportune.

L'exigence de la diversité sera enfin d'autant mieux satisfaite que sera admis le représentant d'un établissement hospitalier extérieur à la ville dans laquelle le Comité est implanté.

En ce qui concerne les membres du Comité extérieurs aux professions de santé, ils sont sensés imprimer à la réflexion commune un enrichissement sur des sujets qui intéressent la société toute entière. On pourrait envisager à cet égard une composition imitée de celle du Comité national. Rappelons que parmi les catégories, y figurent outre les chercheurs : des personnalités appartenant aux principales familles philosophiques et spirituelles et des personnalités choisies en raison de leur compétence et de leur intérêt pour les problèmes d'éthique. S'il est aisé de trouver des représentants des diverses familles philosophiques et spirituelles sur le plan national, il peut en aller différemment au niveau local et provincial. On aperçoit les difficultés qui pourraient surgir entre gens qui souvent se connaissent, qui ont la tentation de se plaindre d'avoir été négligés au profit de tendances contraires ou même voisines.
Faudrait-il, par exemple, exiger un nombre minimum d'adeptes d'une religion ou d'une doctrine pour admettre leurs délégués ? Cette seule considération devrait conduire à englober sous la seule rubrique : "Personnalités choisies en raison de leurs compétences et de leur intérêt pour les problèmes d'éthique" les membres des Comités extérieurs au monde de la recherche. Il va de soi qu'ainsi y pourraient entrer également les représentants des familles de pensée. Ce système, par sa souplesse, empêcherait certains conflits nuisibles à la cause servie.

On peut, en outre, citer certaines catégories professionnelles dont la présence bénéficierait au bon fonctionnement des Comités. Sans prétendre être complet, on citera :
a) les juristes (avocats, magistrats ou professeurs de droit) qui fourniraient l'information technique nécessaire sur des problèmes à propos desquels le droit intervient souvent (consentement, intégrité de la personne, filiation) ou qui révèlent l'absence de droit avec, corrélativement, la nécessité parfois de combler le vide ;
b) les représentants des sciences humaines, qui montreraient l'incidence de l'état de la société au regard des questions soulevées ;
c) les philosophes qui permettraient de donner à certain débats une dimension à la mesure de l'enjeu en cause
d) les enseignants, qui traduiraient les aspirations des jeunes générations et leur transmettraient en retour le message délivré ;
e) les journalistes, interprètes de l'opinion et interprètes pour l'opinion.

Plutôt que de donner d'autres exemples généraux, il reste à s'interroger sur l'opportunité de faire place à deux catégories de personnes dont la participation est à la fois souvent suggérée et souvent critiquée. Il s'agit, en premier lieu, des représentants de l'administration hospitalière ou des organismes de recherche (Directeurs ou leurs délégués), lorsque le Comité est implanté dans leur établissement. On peut objecter que les délibérations risquent de perdre de leur objectivité. Il résulte de l'expérience vécue dans certains Comités que cette crainte n'est pas fondée.

Une autre catégorie pose un problème particulier : les représentants des malades. Les obstacles sont là aussi importants. Il faut d'abord se demander de quels malades il devrait s'agir. En effet, en pratique, il ne saurait être question d'accueillir les mandataires de chaque catégorie de patients. D'ailleurs, comment leur représentativité serait-elle définie ? Enfin, les membres du Comité eux-mêmes, ou nombre d'entre eux, ont été des patients et peuvent, à cet égard, intervenir en connaissance de cause, non pour soutenir le point de vue d'une catégorie particulière, mais pour exposer l'incidence d'un problème éthique sur un malade donné. Il n'en demeure pas moins que ces objections sont d'ordre pratique ; Elles ne visent nullement à fermer, par principe, aux représentants des malades la porte des Comités.

On ajoutera une recommandation de bon sens. Comme on souhaite que les Comités présentent un caractère représentatif suffisant de l'opinion, il va de soi qu'ils doivent comporter une répartition significative entre hommes et femmes ainsi qu'entre les différentes classes d'âge.Enfin, les textes à intervenir devront préciser les modalités de renouvellement des Comités en ayant souci de présenter le bon équilibre des catégories représentées.

III - Fonctionnement

Modalités de saisine

Si l'on entendait s'inspirer d'un système très structuré et hiérarchisé, il faudrait désigner les circonscriptions territoriales de chaque Comité, veiller à ce qu'il en soit institué dans chacune d'entre elles et fixer des règles impératives de saisine avec, en contrepartie, la possibilité de rendre une décision d'incompétence. En bref, il faudrait élaborer un code de procédure éthique. Le cours de notre réflexion ne nous conduit nullement à pareille conclusion. Nous souhaitons que des Comités s'établissent de la façon la plus rationnelle possible, afin que les chercheurs soient en mesure de s'adresser au Comité de leur préférence. S'ils manquaient de façon évidente à cette bonne pratique, le Comité malencontreusement saisi devra avoir la sagesse de déceler quelques arrière-pensées et de renvoyer à l'organisme mieux compétent. Quoi qu'il en soit, en dépit des quelques inconvénients pressentis, un système empreint de rigueur formelle, outre qu'il ne serait pas mis sur pied avant de longs délais, viendrait démentir l'esprit qui doit présider à la réflexion éthique de notre pays.

Ajoutons que les possibilités de saisine devraient être largement entendues et ouvrir les Comités, par exemple aux personnes responsables de l'essai ou du protocole, aux membres de l'équipe de recherche, aux sujets de l'expérimentation.

Une meilleure organisation des Comités devrait permettre d'éviter que deux ou plusieurs d'entre eux ne se prononcent sur un même problème de façons divergentes. Le danger en apparaît surtout dans les essais multicentriques. Cependant, il ne faut pas en exagérer l'importance dès lors qu'on aperçoit plusieurs palliatifs :
a) Lorsqu'un protocole est présenté à l'étude d'un Comité, il est de bonne méthode de joindre les avis qui ont déjà été rendus sur le sujet ou du moins de les signaler ;
b) Il n'est pas rare que certains membres du Comité saisi soient informés et qu'ils fassent en sorte de ne pas se mettre en contradiction sans réflexion approfondie avec d'autres Comités ou organisent un rapprochement ;
c) On peut penser que sur une même question les points de vue exprimés par divers Comités se trouveront en harmonie plutôt qu'en divergence ;
d) le Comité national, mis en présence de la difficulté née de la formulation d'avis contraires, se chargera, saisi, soit par les demandeurs, soit par les Comités, de présenter une solution uniforme.

Ces quelques observations font penser que les essais multicentriques ne provoquent pas, au regard de l'éthique, de difficultés majeures et ne doivent pas faire croire à la nécessité d'une organisation rigide.

Nature des avis

L'efficacité des Comités d'éthique est souvent mise en question. On entend soutenir, de-ci de-là, que des pratiques qui ont été censurées ne s'en poursuivent pas moins, que des recommandations restent lettre morte. La pratique existe cependant déjà de la relation auprès du Comité des résultats obtenus après l'exécution de l'essai. De façon plus générale, il doit être exigé que toute modification du protocole soit soumise au Comité qui l'a approuvé. Certains ont proposé que les avis soient doués de force obligatoire. Sur la critique de principe on peut répondre *qu'un avis d'ordre général ne saurait s'apprécier en termes d'efficacité immédiate* ; il est un stimulant à la réflexion, lancé en direction de l'opinion, dont la fortune ne peut être évaluée qu'à échéance. Quant aux avis formulés sur des demandes précises ou sur des protocoles d'essais, ils deviendraient, revêtus de la force obligatoire, des décisions ce qui impliquerait, d'une part, les moyens pour les Comités d'en assurer l'exécution, d'autre part, la

faculté pour les parties en cause de recourir devant une autorité supérieure. Ainsi, les Comités seraient-ils soumis à une structuration administrative et se rapprocheraient-ils sensiblement des juridictions. Est-ce souhaitable ? Nous nous sommes déjà prononcés à ce sujet. Insistons-y cependant. Passons sur les exigences matérielles et d'organisation que supposerait ce système ; Demandons-nous seulement si l'éthique dont les éléments ne figurent dans aucun texte, peut être imposée. On peut contraindre au nom d'une loi ou même d'une coutume. On ne le peut pas, par nos modes habituels de coercition, au nom d'une morale. Seuls la persuasion, la force de conviction, la lumière projetée sur la chaîne des conséquences, le rappel des fondements d'une société sont de mise en la matière.

Ensuite, toute voie de recours vers une autorité supérieure qui serait facteur de retard dans le processus des essais supposerait que le Comité national soit supérieur aux autres Comités, comme une cour d'appel composée de magistrats armés de science et d'expérience est supérieure à un tribunal. Or, il n'en est pas ainsi. La composition des différents Comités ne permet pas d'instituer entre eux une hiérarchie.

Enfin, rien ne peut faire qu'un avis rendu n'existe plus quand un avis différent a été exprimé. Un Comité formule sa pensée sur une demande ; il ne délivre pas un ordre ou une injonction. Une autre pensée peut amener à une autre réflexion. Elle n'a pas en soi pouvoir destructeur de la précédente. Néanmoins, dans le souci d'éviter de trop importantes contradictions entre certains avis, un droit d'évocation pourrait être accordé au Comité national, dont l'exercice devrait rester parcimonieux.

En l'état de notre étude, nous ne saurions, sans bouleverser l'image que nous nous formons des Comités d'éthique, proposer la force obligatoire de leurs avis. L'obligation peut se situer à deux autres niveaux : l'obligation de saisine des Comités dans certains cas ; l'obligation pour ces Comités de se prononcer en fondant leur position sur l'argumentation la plus claire possible. La force de leurs avis cependant doit apparaître en dehors de l'enrichissement qu'ils apportent à la pensée dans le domaine des publications, dans celui de l'octroi des crédits de recherche et dans celui de la responsabilité dans les instances en justice.

L'éthique ne se décrète pas. Sa formulation est un élément de la réflexion collective et individuelle, une invitation aux questions, une incitation à leur solution. Elle ne saurait être imposée. Point n'est besoin dès lors de la bureaucratiser.

Rapports entre Comités

Les Comités actuellement en activité travaillent isolément. Hormis les relations personnelles que leurs membres respectifs entretiennent, ils s'ignorent. On conçoit les inconvénients d'un tel état de choses : saisis de problèmes de même nature ils peuvent adopter, sur des questions identiques, des positions contraires, au risque de déconcerter la communauté scientifique et l'opinion publique. Certes, il ne serait pas sain de chercher à définir une ligne éthique intangible. Mais des rapprochements fourniraient l'occasion d'une meilleure réflexion et, partant, d'un infléchissement opportun de certaines positions. Des efforts en ce sens ont déjà été entrepris.

Pour remédier à cette situation et ne pas laisser les Comités dans une solitude qui leur nuit à bien des égards, quelques pratiques pourraient être généralisées : chaque année, chaque Comité adresserait au Comité national un rapport d'activité relatant les travaux effectués et mettant en valeur les principes éthiques dégagés ou appliqués. Selon le même rythme minimal, les délégués des Comités se réuniraient avec le Comité national pour une session d'étude consacrée aux commentaires de ces rapports. Cette rencontre serait aussi le moyen de résoudre les difficultés nées d'avis contraires sur une même question. Il ne serait pas souhaitable que cette réunion coïn-

cide avec les journées nationales, dont l'objet est différent, et qui peuvent constituer un autre moyen de contacts.

Il ne serait pas à exclure, au demeurant, qu'en cours d'année un Comité local consulte, soit le Comité national, soit un autre Comité sur une question soulevant des difficultés particulières et pour la solution de laquelle il ne se sentirait pas suffisamment armé.

En outre, chaque fois que la chose est souhaitable et possible, des réunions intercomités, par exemple dans le cadre d'une région, pourraient être organisées.

Enfin, il apparaît hautement souhaitable que l'activité des Comités soient connue, tant des personnels des établissements hospitaliers, que de la population en général. L'organisation de journées d'information constituerait l'un des moyens de parvenir à cette communication.

Conclusion

Nous avons été, tout au long de ce travail, partagés entre deux soucis difficilement conciliables : proposer une organisation des Comités d'éthique, et éviter qu'ils ne soient coulés dans une structure administrative rigide. Entre l'arbitraire que nous connaissons présentement et la bureaucratisation née d'un texte minutieux, il nous fallait trouver une solution moyenne. Nous nous sommes efforcés de la dessiner à traits légers en estimant que leur part devrait être laissée à l'initiative, à l'imagination et à la sagesse. Nous avons pensé que l'éthique ne saurait être imposée par des organismes, si estimables soient-ils. Nous avons pensé aussi que pour que l'éthique s'impose par sa force propre, il convenait cependant de lui fournir quelques moyens. Ce fut le véritable et modeste objet de notre étude.

Mots clés

Comité d'éthique - Diffusion de l'information - Enseignement de l'éthique biomédicale - Pluralisme - Pratique médicale - Qualité scientifique - Question bioéthique - Recherche biomédicale et expérimentation.
Aspects internationaux - Hôpital - Législation

Avis sur les problèmes éthiques posés par la lutte contre la diffusion de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

N° 14 — 16 decembre 1988

Avis

Le Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé est saisi par le Ministre de la Solidarité, de la Santé et de la Protection sociale, d'une demande d'avis sur les problèmes éthiques posés par la progression de l'infection VIH dans l'ensemble de la population, en particulier sur la question de la justification d'un dépistage dans certaines circonstances (examen prénuptial, début de grossesse, hospitalisation, notamment en vue d'une intervention chirurgicale), sur le caractère systématique ou optionnel du dépistage, la divulgation ou non-divulgation d'une éventuelle séro-positivité.

Plusieurs observations préalables doivent être faites :

1) Les problèmes posés, pris dans toute leur ampleur, sont considérables. Compte-tenu des contraintes du temps qui lui ont été imposées, le Comité n'a pu examiner que certains aspects de ces problèmes et se réserve de poursuivre son étude au cours des prochains mois

2) Les données des problèmes sont essentiellement évolutives. Les observations formulées ne sont donc valables qu'en l'état actuel de la situation.

3) Sur le plan juridique, le gouvernement tient de la législation en vigueur, notamment de l'article L.18 et des articles L.355-22 et suivants du Code de la Santé publique, de très larges pouvoirs, et est en mesure de prendre toute mesure efficace pour prévenir la maladie et en éviter ou limiter la diffusion. Ces pouvoirs ne trouvent leur limite que dans les règles résultant de la jurisprudence générale en matière de police, à savoir l'obligation où se trouvent les pouvoirs publics de réaliser un équilibre entre les contraintes qu'exige l'ordre public, ici la lutte contre la maladie, et là, la garantie des libertés individuelles et collectives. A cet égard, comme du point de vue éthique, la légitimité des mesures prises ou à prendre repose sur un arbitrage permanent commandé par le degré de gravité que représente l'épidémie à combattre. Le Comité a constaté qu'un important effort a déjà été entrepris par les pouvoirs publics pour lutter contre la diffusion de l'infection VIH avec des résultats qui, pour être encore limités, sont loin d'être négligeables et qui vont dans le sens souhaitable.

L'on est en présence d'une épidémie dont la gravité est manifeste par les perspectives inquiétantes que présente sa diffusion en l'absence actuelle de toute thérapeutique, situation appelée à se prolonger pendant encore au moins plusieurs années, et qui peut donc justifier des contraintes exceptionnelles. L'effort à entreprendre doit naturellement, en l'état de cette situation, porter sur la limitation de la transmission de la maladie et justifier une action soutenue pour prévenir cette transmission, action légitimant des sacrifices importants, tant sur le plan financier que par les limitations qu'elle pourrait apporter aux libertés individuelles et collectives.

4) Sur le plan scientifique, la pandémie mondiale d'infection par le VIH, apparue dans les années 1970, groupe trois épidémies :

• La première épidémie concerne les personnes infectées : environ 5 à 10 millions de personnes dans le monde, 200 000 à 400 000 personnes en France. Le seul critère d'infection aisément disponible est la recherche de la séro-positivité anti-VIH. En l'absence de thérapeutique curative, prévenir la transmission est le seul objectif à la portée des sociétés humaines. L'efficacité des mesures de prévention se traduit par l'infléchissement de la courbe de croissance du nombre de personnes séro-positives.

• La deuxième épidémie concerne les cas de SIDA avérés, phase terminale de l'infection : environ 250 000 à 300 000 personnes dans le monde et environ 5 000 en France. Le nombre de cas double actuellement tous les six à neuf mois, et cette croissance se poursuivra pendant plusieurs années, quelle que soit l'efficacité des mesures de prévention, car elle traduit l'histoire naturelle de l'infection chez les personnes déjà contaminées ; le SIDA est précédé d'une incubation de six mois à quinze ans probablement plus.

• La troisième épidémie est celle des conséquences sociales, culturelles, économiques et politiques, engendrées par les deux premières épidémies et la peur qu'elles provoquent, elle sera alimentée par les statistiques de la deuxième épidémie, celle des SIDA avérés.

L'infection par le VIH est transmissible par inoculation de sang lors des contacts intimes des relations sexuelles, et de la mère à l'enfant lors de la grossesse. La détection des sujets porteurs du virus repose sur la recherche des facteurs de risques que sont : l'homosexualité, la bisexualité, la multiplicité des partenaires, les antécédents de maladies sexuellement transmissibles, la toxicomanie par injection et le séjour dans un pays à très forte endémie, et sur la recherche de séropositivité. De ce fait, la séropositivité n'est reconnue que six semaines à six mois après l'acquisition de l'infection, période pendant laquelle les sujets sont déjà contagieux.

La lutte contre la diffusion de la maladie exige deux ordres de mesures.

- Elle s'adresse d'abord à l'ensemble de la population qui est séronégative. Le Comité, s'il est plus particulièrement interrogé sur le dépistage des séro-positifs, insiste sur le fait, qu'à ses yeux, l'action éducative qui s'adresse à tous et, en toute priorité, à tous les jeunes est plus importante encore que le dépistage.

- Éviter la contamination, en dehors des dons de sang, d'organes, de cellules ou de sperme, est impossible en l'absence d'une modification des comportements des hommes et des femmes et de leurs partenaires potentiels car il n'est pas envisageable de contrôler l'activité sexuelle des personnes en dehors de leur propre coopération. Ceci concerne aussi bien les sujets séro-négatifs que les séro-positifs.

Le dépistage ne saurait être un substitut à cette action d'éducation. Il doit au contraire être organisé de manière à conforter cette action, à ne susciter aucune fausse sécurité chez les personnes apparaissant après dépistage comme séro-négatives, ni aucun sentiment d'exclusion chez les personnes diagnostiquées comme séro-positives.

L'objectif du dépistage est de prendre contact avec les personnes à risque, de les informer des facteurs de risque, des moyens effectifs de diminuer le risque tels que la réduction du nombre des partenaires et l'usage du préservatif, de leur faire prendre conscience de leurs responsabilités et d'obtenir une modification définitive et volontaire de leurs comportements et de ceux de leurs partenaires. En l'absence de cet effort d'information, d'éducation et de conseil, l'action risque d'être peu efficace. Cette efficacité dépend spécialement de la pleine coopération du corps médical en raison des responsabilités particulières qui pèsent sur lui dans le cas d'un diagnostic de séropositivité.

Le succès ou l'échec des programmes de prévention de l'infection à VIH seront fonction de nos réactions individuelles et de celles de la société face à des personnes dont les comportements sont différents des normes admises. Toute discrimination, toute culpabilisation, tout processus de notification et d'exclusion ou de cœrcition auront pour conséquences d'induire ceux qui sont à risque ou déjà infectés à se dérober au dépistage ou à la surveillance et favoriseront la lente progression de l'infection silencieuse. L'absence de préjugés et de rejet, la tolérance, l'aide psychologique, sociale et médicale, l'information et l'éducation sont les conditions d'un dépistage volontaire dont l'objectif premier est que la personne infectée se connaisse comme telle et prenne elle-même les mesures de prévention qui s'imposent puisque, seuls, les contacts sexuels et l'inoculation de sang sont contaminants.

Le secret médical, voire l'anonymat, sont les conditions d'un dépistage à grande échelle. Il est souhaitable qu'il résulte d'une motivation spontanée de la personne : le consentement au dépistage est le premier signe de la responsabilisation de la personne dépistée. Si l'obligation doit être faite d'un dépistage, elle implique information et conseil.

Plus précisément, en l'état actuel de nos travaux, trois catégories de questions peuvent être distinguées :

- à la première catégorie appartiennent les questions qui ont pu faire l'objet d'une étude complète et auxquelles des réponses peuvent être apportées ;

- dans la deuxième catégorie, se trouvent les questions dont l'étude est encore en cours. Des données, des informations importantes peuvent être fournies, mais de nouvelles études (qui se poursuivent) seront nécessaires avant que des réponses précises soient possibles ;

- la troisième catégorie rassemble les questions dont l'étude, faute de temps, n'a pu encore être entreprise.

Questions ayant pu faire l'objet d'une étude complète, auxquelles des réponses peuvent être apportées et pour lesquelles des propositions peuvent être faites

Information, éducation

Le Comité souligne à nouveau l'importance d'une action éducative, d'ailleurs déjà entreprise. Celle-ci devrait faire l'objet, dans toute la mesure du possible, d'une évaluation rigoureuse.

Elle devrait être développée pour assurer la plus large connaissance de la maladie, de ses conséquences et des moyens d'y parer spécialement, d'en éviter la transmission.

Si l'on classe à part les personnes contaminées par transfusion sanguine jusqu'en 1985 et aujourd'hui encore les enfants de mères séro-positives, les personnes concernées peuvent être rangées sous deux chefs :
- d'un côté les personnes appartenant aux categories considérées "à risques" (drogués, homosexuels, prostituées) ;
- d'un autre côté les personnes n'appartenant pas à ces catégories, c'est-à-dire, en fait, les personnes en âge d'activité sexuelle.

De vigoureux efforts d'information ont concerné les premières. Les secondes n'ont pas fait l'objet d'efforts comparables. Or, toute la gravité du SIDA est liée à l'extension des premiers groupes actuellement contaminés aux autres groupes, actuellement, dans l'ensemble, indemnes. Le danger est accru par l'indifférence des jeunes femmes, des jeunes hommes de notre pays. De très sérieuses études doivent être consacrées à cette indifférence, aux méthodes qui permettraient d'en triompher, de susciter la prise de conscience, de responsabilité, nécessaires.

Des groupes de travail devraient être constitués (avec l'aide éventuellement d'associations de jeunes, etc.). Les formes d'enseignement, les personnes aptes à être écoutées devront être précisées. Des expériences pourront être eventuellement envisagées.

Cette action devrait s'adresser surtout à l'ensemble des professions médicales et paramédicales, aux catégories sociales et professionnelles les plus directement concernées.

Elle devrait faire une place particulière à l'information et à l'éducation des jeunes.

Elle devrait s'étendre aussi au grand public dans son ensemble, dont la prise de conscience et l'effort solidaire peuvent seuls, en définitive, garantir l'efficacité de l'action entreprise.

Le Comité a été amené à se prononcer sur un certain nombre de problèmes généraux concernant la lutte contre la transmission de l'infection VIH

• Lorsqu'est constatée, dans des conditions scientifiquement valables, la séro-positivité d'une personne, celle-ci doit être informée de cette séro-positivité.

Mais il importe que cette information soit donnée par un médecin, dans un entretien au cours duquel seraient exposées, en tenant compte de la psychologie propre de chaque patient, les conséquences à tirer de l'infection à court, moyen et long terme, les mesures que l'intéressé devrait prendre pour en limiter, ou éviter, les répercussions tant sur lui-même que sur ses proches et sur des tiers, et les conditions de la prise en charge médicale et sociale de ces conséquences et répercussions.

• Les résultats des tests de dépistage sont couverts par le secret médical et aucun renseignement nominatif ne doit, en principe, être communiqué à d'autres personnes que l'intéressé lui-même, et par l'intermédiaire d'un médecin.

Dans la mesure où seraient tenus des "registres", ceux-ci devraient satisfaire aux conditions définies par le Comité dans son précédent avis concernant l'ensemble des registres médicaux. Dans le cas du SIDA, des précautions particulièrement rigoureuses devront être prises pour respecter le secret.

• Si, par l'information qui doit lui être donnée, le patient, dont la séro-positivité est constatée, doit être appelé à assumer les responsabilités qui en résultent, notamment

à l'égard des mesures et précautions pouvant éviter la transmission de la maladie, le Comité ne pense pas qu'il y ait lieu de provoquer une intervention du législateur pour donner effet à cette responsabilité, les textes en vigueur devant suffire à atteindre le résultat recherché.

• La séro-positivité constatée ne saurait être un obstacle à l'exercice d'une activité professionnelle publique ou privée et entraîner, par exemple, un refus d'embauchage.
Il peut apparaître, dans l'avenir, que l'exercice de certaines professions soit incompatible avec la séro-positivité, ceci pour deux motifs :
- en raison du risque de transmission de la maladie ;
- en raison des dangers que pourraient faire courir aux intéressés et aux tiers certaines conséquences pathologiques de cette situation.
Ces situations seront très vraisemblablement exceptionnelles et devront faire l'objet d'études et de décisions particulières.

• Une entreprise privée d'assurance ne saurait avoir accès, même par l'intermédiaire de ses médecins, aux résultats des dépistages.

Déclaration

Un décret de 1986, pris sur le fondement de l'article L.12 du Code de la Santé publique inscrit l'infection VIH au stade de SIDA avéré au nombre des maladies contagieuses dont la déclaration est obligatoire. Le Comité, après examen, n'estime pas souhaitable d'étendre à la séro-positivité, l'obligation de déclarer, les sujétions qu'impliquerait une telle obligation paraissant hors de proportion avec l'intérêt que présenteraient les informations recueillies pour les connaissances épidémiologiques, comme pour l'action à entreprendre en vue de lutter contre la transmission de la maladie.

Dépistage de la maladie

Les pouvoirs publics ont déjà pris parti sur les modalités de ce dépistage. Ils ont distingué, par voies d'arrêtés ministériels et de circulaires, les situations appelant l'obligation du dépistage et celles dans lesquelles le dépistage devrait être seulement proposé à la libre décision des patient dûment éclairés.

• Est obligatoire le dépistage de la maladie, et plus spécialement de la séro-positivité, pour les donneurs :
- de sang
- d'organes
- de cellules
- notamment, de sperme.

Le Comité approuve cette obligation qui ne paraît pas, d'ailleurs, soulever de contestations.

• Le dépistage de la séro-positivité, d'après les positions officielles, doit être proposé, mais ne doit être effectué qu'avec l'accord des intéressés :
- aux patients admis dans un hôpital public ou privé en vue d'une intervention chirurgicale ou endoscopique ;
- aux futurs conjoints demandant la délivrance d'un certificat prénuptial ;
- aux femmes enceintes, en début de grossesse.

Le problème est ici de savoir si, dans ces trois circonstances, les tests de dépistage devraient être non seulement proposés, mais rendus obligatoires.
Dans le cas où le dépistage est obligatoire, l'obligation s'impose aux médecins et à la

personne concernée. Elle est égale pour tous et ne fait pas place à des distinctions pour les groupes ou régions à risques. Le médecin ayant satisfait à l'obligation en prescrivant le, ou les, test(s) obligatoire(s) doit, au vu des résultats, informer l'intéressé des conséquences à en tirer pour éviter éventuellement la contagion.

Dans le cas où le dépistage doit simplement être proposé, le médecin est tenu de proposer systématiquement le, ou les, test(s) en informant l'intéressé des conséquences pour lui-même et, éventuellement les tiers, de son acceptation ou de son refus.

En cas de refus, le médecin doit s'abstenir de prescrire les tests.

En cas d'acceptation, il assume, vis-à-vis de l'intéressé, les mêmes responsabilités que dans le cas précédent. Il s'engage aussi à l'informer des résultats des tests sérologiques.

Chacune de ces formules a sa logique, comme on peut le voir, à propos des circonstances envisagées pour mettre en œuvre un dépistage.

Le Comité approuve la position des pouvoirs publics d'après laquelle le test de dépistage serait systématiquement proposé aux patients admis dans un établissement d'hospitalisation en vue d'une intervention chirurgicale ou d'un examen endoscopique. Il ne croit pas opportun d'en imposer l'obligation au patient qui le refuserait, le risque de transmission au personnel médical et para-médical, ou d'un patient à un autre étant trop faible pour imposer, en pareil cas, une sujétion sans grande utilité pour la Santé publique, et sans doute mal acceptée par les membres des professions médicales.

Questions dont l'étude est encore en cours

Elles concernent les futurs conjoints (certificat prénuptial), et les femmes enceintes. Deux formules sont susceptibles d'être envisagées : obligation du test de dépistage dans tous les cas, ou proposition systématique de ce test, qui ne serait exécuté qu'avec l'accord de l'intéressé.

Certificat prénuptial

La délivrance du certificat prénuptial, nécessaire avant la célébration de tout mariage en vertu de l'article 63 du Code civil, suppose un examen médical au cours duquel, en vertu de l'article 155 du Code de la Santé publique, "l'attention du médecin doit se porter particulièrement sur les infections contagieuses ou chroniques, susceptibles d'avoir des conséquences dangereuses pour le conjoint ou la descendance ".

Cet examen implique un certain nombre de tests définis aujourd'hui par un décret du 17 mars 1978, notamment un examen sérologique pour le dépistage de la syphilis, mais non celui de la séro-positivité tenant à l'infection VIH. L'Administration se borne à prévoir que le test soit proposé aux intéressés et implique donc le consentement de ces derniers.

Sur le point de savoir si le test de la séro-positivité devrait être rendu obligatoire, l'on fait valoir dans le sens de l'affirmative :

- que les examens nécessaires pour la délivrance du certificat prénuptial doivent, d'après les termes de l'article L. 155 du Code de la Santé publique, porter essentiellement sur "les affections contagieuses ou chroniques susceptibles d'avoir des consé-

quences dangereuses pour le conjoint ou la descendance”, au nombre desquelles figure manifestement l’infection VIH ;

- que l’un ou l’autre des futurs conjoints peut être séro-positif sans le savoir ;

- que l’existence de relations sexuelles antérieures au mariage n’implique pas nécessairement que ces relations aient entraîné l’infection par un membre du couple séro-positif, de son partenaire ;

- qu’il est d’un intérêt essentiel que le couple soit averti à l’avance des conséquences possibles d’une séro-positivité constatée, à la fois pour la contagion de l’un à l’autre, et plus encore, pour l’éventuelle procréation.

Dans le sens de la simple obligation de proposer le test, des arguments très forts peuvent être invoqués :

- l’utilité du dépistage, à l’occasion de la délivrance du certificat prénuptial est contestée du fait qu’une forte proportion des couples ont, aujourd’hui, des relations sexuelles avant le mariage, et que l’obligation faite au médecin de prescrire le test risquerait d’apparaître comme une simple formalité administrative et détournerait les praticiens de l’examen des situations individuelles en vue de conseiller les intéressés ;
- l’on fait également valoir, dans ce sens, la position prise, en la matière par le Conseil de l’Europe et l’Organisation mondiale de la santé contre toute obligation.

Femmes enceintes et protection maternelle et infantile

La question se pose dans des termes voisins, pour la femme enceinte en début de grossesse.

On ne saurait, certes, méconnaître les inconvénients pouvant résulter de troubles psychologiques provoqués, chez la parturiente, par la révélation d’une séro-positivité jusque là ignorée, mais, en faveur de l’obligation, il paraît important, pour la future mère, de savoir si elle est ou non séro-positive, afin d’en tirer les conséquences.

• Pour la poursuite de sa grossesse, l’interruption volontaire de celle-ci pouvant être envisagée à tout moment, en vertu de l’article L.162-12 du Code de la Santé publique, “lorsqu’il existe une forte probabilité que l’enfant à naître soit atteint d’une affection d’une particulière gravité, reconnue comme incurable au moment du diagnostic”, hypothèse englobant le cas de transmission, à l’enfant, de l’infection de la mère ;

• Si la future mère décide la poursuite de la grossesse, pour la connaissance des contraintes pouvant résulter, pour elle, de la naissance d’un enfant malade et condamné à court terme. En outre, dans cette situation, comme pour l’examen prénuptial, l’opinion comprendrait mal qu’au nombre des examens imposés dans l’intérêt de la protection maternelle et infantile ne figurât pas la recherche d’une infection transmissible d’une particulière gravité pour la mère et l’enfant.

En faveur de la solution comportant simplement l’obligation du test de dépistage systématiquement proposé, l’on fait valoir qu’en fait, l’expérience montrerait que cette proposition est à peu près toujours acceptée, que, psychologiquement, la décision libre de la future mère est préférable à une obligation, et qu’au surplus, la transmission de l’infection de la mère à l’enfant à naître ne se produit pas dans tous les cas. Certains membres du Comité jugent que l’obligation, pour toute femme enceinte, de subir le test aurait une grande portée symbolique : elle renforcerait les pressions en faveur de l’interruption de grossesse dans le cas où une séropositivité est découverte chez la future mère.

Les membres du Comité se sont partagés sur la préférence à donner à l'une ou à l'autre des deux formules, et ne sont donc pas en mesure, en l'état actuel, de proposer un choix entre ces deux formules.

En tout état de cause, la femme reconnue séro-positive et dûment avertie des conséquences qui en résultent, doit avoir l'entière liberté d'apprécier si elle souhaite une interruption volontaire de sa grossesse. Il est indispensable, si elle exclut cette interruption, qu'aussitôt que possible, après la naissance et dans les mois qui suivent, l'enfant soit soumis à un test de dépistage pour vérifier s'il a, ou non, été contaminé.

Enfin, et comme l'a indiqué l'Administration, l'allaitement maternel par une femme séro-positive doit être absolument interdit, de même que les dons de lait maternel non contrôlés par un lactarium.

Il n'est pas possible de conclure dans les courts délais qui ont été impartis. D'une part, le Comité poursuivra ses travaux, d'autre part, il souhaite que soient organisées les études nécessaires.

Le Comité se réserve de procéder à l'étude des problèmes spécifiques posés par la transmission de la maladie parmi les personnes vivant en collectivité.

Notamment :
- les personnels des armées,
- les internes des établissements d'enseignement,
- les détenus des établissements pénitentiaires

Rapport éthique

Le Ministre de la Solidarité, de la Santé et de la Protection sociale, par lettre du 6 juillet 1988, relève que “la question de la justification d'un dépistage de l'infection VIH dans certaines circonstances (examen prénuptial, début de grossesse, hospitalisation, en particulier en vue d'une intervention chirurgicale) pose des problèmes éthiques : caractère systématique ou optionnel du dépistage, divulgation ou non divulgation d'une éventuelle séro-positivité,” et demande, sur les problèmes ainsi posés, l'avis du Comité national consultatif d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé.

Cette demande d'avis soulève une observation préalable. Nous ne sommes pas en présence d'un problème relevant de l'éthique de la recherche, domaine propre du Comité, mais de problèmes d'éthique concernant la police des épidémies.

Il n'en résulte pas que le Comité doive décliner sa compétence. D'une part, les problèmes éthiques posés par la lutte contre la diffusion de l'infection VIH sont étroitement liés au progrès de l'épidémiologie de cette infection, donc aux conditions éthiques de la recherche. D'autre part, à plusieurs reprises déjà, le Comité a été amené à se prononcer sur des questions excédant le domaine de la recherche (mères porteuses, divulgation aux donneurs de sang de leur séro-positivité à l'infection HIV). Enfin, il appartient toujours au gouvernement de s'entourer de l'avis des personnes et organismes susceptibles de le conseiller.

Il importe toutefois d'observer que l'approche des problèmes ne peut être la même, suivant qu'elle est destinée à la recherche ou à la lutte contre la diffusion d'une épidémie. Pour la recherche, il suffit en général d'examiner et de recueillir des échantillons représentatifs de la population considérée et d'extrapoler par la suite les conclusions à tirer de l'étude de ces échantillons pour l'établissement de statistiques. Pour la lutte contre la diffusion d'une épidémie, les problèmes éthiques impliquent des restrictions à imposer, le cas échéant, soit à la totalité de la population, soit tout au moins à de larges fractions de la population, en fait toutes les personnes pouvant transmettre la maladie prises individuellement. L'optique est donc tout à fait différente.

Sur le plan juridique, la législation en vigueur reconnaît au gouvernement de très larges pouvoirs. Non seulement les articles L.11 et L.12 du Code de la Santé publique permettent, par décret, d'imposer la déclaration obligatoire des maladies contagieuses, mais surtout l'article L.18 du même Code ouvre la possibilité, par décret pris après avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France, de “déterminer” les mesures propres à empêcher la propagation d'une épidémie affectant tout ou partie du territoire, les frais d'exécution de ces mesures étant à la charge de l'État. Comme en toute matière de police, l'autorité responsable, en l'espèce le gouvernement, doit apprécier, sous le contrôle du juge, les contraintes, donc les limitations aux libertés publiques, nécessaires pour assurer l'efficacité des mesures envisagées, compte-tenu des circonstances de temps et de lieu, et un équilibre satisfaisant entre ces contraintes et la garantie des libertés individuelles et collectives. Le législateur n'aurait à intervenir que pour assortir, le cas échéant, ces mesures, de sanctions correctionnelles ou criminelles dépassant celles que comporte déjà le Code de la Santé publique.

Sur le plan éthique, les problèmes posés sont, comme sur le plan juridique, commandés par l'équilibre à réaliser entre les contraintes imposées aux individus et les garanties des libertés.

Le rapport scientifique fournit à cet égard toutes les données dont on dispose actuellement sur l'infection VIH, ses conséquences, et les risques de sa diffusion. Nous savons qu'au moment présent, l'on ne connaît aucune thérapeutique permettant de lutter efficacement contre l'infection VIH, soit pour la prévenir, soit pour guérir ceux qui

en sont atteints. Tant que les recherches en cours n'auront pas abouti à des résultats concrets, -on n'escompte pas de tels résultats avant plusieurs années-, tous les efforts doivent porter sur la limitation de la transmission du ou des, virus aujourd'hui connus, qui sont à l'origine de la maladie.

Ceci implique:
- la connaissance des personnes infectées pouvant transmettre la maladie ;
- les dispositions pouvant éviter la transmission de l'infection.

Connaissance des personnes pouvant transmettre le virus, déclaration et dépistage

Les personnes pouvant transmettre le virus sont, soit celles qui montrent les signes cliniques de la maladie, soit celles qui sont séropositives, c'est-à-dire sont porteuses du virus sans que la maladie se soit déclarée. Ces dernières, beaucoup plus nombreuses que les premières, peuvent ignorer, et ignorent souvent, qu'elles sont séropositives. Elles ne peuvent être décelées que par des tests aujourd'hui connus.

Déclaration

En ce qui concerne les personnes présentant les symptômes de la maladie, elles doivent normalement être connues par la déclaration que le médecin traitant est tenu de faire, en vertu d'un décret de 1986 inscrivant, par application de l'article L.11 du Code de la Santé publique, l'infection VIH parmi les maladies contagieuses à déclaration obligatoire. Quant à la simple séro-positivité, la déclaration n'en a pas été rendue obligatoire jusqu'à présent. C'est une question de savoir s'il y a lieu ou non de lui étendre cette obligation.

Le Comité, après examen, s'est prononcé pour la négative, les sujétions qu'implique une telle obligation paraissant hors de proportion avec l'intérêt des informations recueillies pour les connaissances épidémiologiques, comme pour l'action à entreprendre en vue de lutter contre la transmission de la maladie.

Dépistage et tests

L'essentiel est de décider préalablement qui fait l'objet de tests permettant le diagnostic de la séro-positivité.

Les tests existants impliquent un prélèvement de sang et une analyse biologique du sang prélevé. Malgré toutes les garanties qu'ils présentent, leur fiabilité n'est pas totale. Aussi, compte-tenu des conséquences qui s'attachent à la séro-positivité, est-il admis qu'en cas de séro-positivité constatée, un second test de confirmation est indispensable.

D'autre part, on connaît, à l'heure actuelle, non pas un, mais plusieurs virus conduisant à la même infection. Il semble au moment présent en France, que le test décelant le virus VIH-1 soit seul nécessaire, mais il existe cependant des cas isolés de personnes atteintes du virus VIH-2 ou VIH-S et l'on ne peut l'ignorer. Dans tous les cas, l'article L.355-23, inséré dans le Code de la Santé publique par une loi du 30 juillet 1987, et un décret du 18 janvier 1988, prévoient que les dépenses des dépistages sont prises en charge par l'État et les organismes d'assurance maladie. Elles ne sauraient donc entraîner aucun frais pour les intéressés. Dans chaque département doit être organisé un centre de dépistage gratuit à la disposition de ces derniers.

Ce dépistage doit-il être obligatoire ?

Certains ont suggéré de l'imposer à toute la population au même titre qu'est imposée la vaccination obligatoire et générale pour des maladies de plus en plus nombreuses. Cette suggestion ne peut qu'être écartée, à la fois en raison de son coût et aussi de la nécessité où l'on serait de renouveler fréquemment les tests pour les personnes qui seraient séro-négatives, l'infection pouvant être contractée à tout moment après le test. Les frais et les contraintes seraient hors de proportion avec l'importance actuelle de l'épidémie, le nombre de personnes séro-positives n'étant aujourd'hui évalué qu'à environ 0,50 % de la population totale du pays.

Les pouvoirs publics ne sont pas, cependant, demeurés inactifs. Un arrêté ministériel du 23 juillet 1985 a prévu le dépistage obligatoire de l'infection VIH dans les cas de :
- dons du sang ;
- dons d'organes ;
- dons de tissus ;
- dons de cellules ;
- dons de sperme.

Le Comité approuve cette obligation qui ne paraît d'ailleurs avoir soulevé aucune contestation.

Le même arrêté et une circulaire du 25 mars 1988 ont prévu que le dépistage doit être proposé en outre :
- au cours de l'examen prénuptial ;
- aux femmes enceintes au début de leur grossesse ;
- aux malades hospitalisés dans des établissements publics ou privés, en particulier dans les services de chirurgie, de gynécologie-obstétrique, et avant toute exploration endoscopique. Mais l'exécution des tests dans ces hypothèses est subordonnée au consentement libre de l'intéressé.

Il est permis d'ailleurs de se demander si un arrêté ministériel ou une circulaire seraient suffisants pour imposer, en la matière, une obligation.

En tout cas, convient-il d'étendre l'obligation à d'autres situations que celles pour lesquelles celle-ci est d'ores et déjà prévue ?

Une Commission fédérale d'experts suisses a estimé que "la recherche sérologique d'une infection VIH est une intervention portant atteinte à l'intégrité corporelle du patient. Elle ne peut donc être réalisée qu'avec le consentement de celui-ci. Ce consentement n'a de valeur que s'il est l'expression de la volonté réelle et librement formée du patient. Cette volonté, le patient ne peut la formuler qu'après avoir été dûment informé, faute de quoi son consentement est inefficace... C'est probablement la première fois dans l'histoire de la médecine, qu'un simple examen de laboratoire comme le test Sida peut conduire à des conséquences majeures pour l'intégrité de l'individu, en particulier à une morbidité psychologique et à un bouleversement social imprévisibles". Elle en tire la conséquence que "contrairement à d'autres examens et dépistages, la recherche de signes sérologiques d'infection VIH ne doit être proposée que dans des situations bien choisies et toujours après en avoir décidé avec le patient". Pour des motifs analogues, les instances compétentes du Conseil de l'Europe et de l'Organisation mondiale de la santé, se sont prononcées en principe contre toute obligation.

Les principes éthiques ainsi posés sont hautement respectables. Le problème est de savoir si le risque ici est d'une telle gravité qu'il justifie des dérogations à ces principes et dans quelle mesure.

Trois ordres de distinctions peuvent être envisagés suivant :
- le lieu de résidence habituelle des intéressés ;
- la catégorie sociale ou socio-professionnelle de ceux-ci ;
- les circonstances pouvant appeler un dépistage.

DISTINCTIONS DE CARACTERE GÉOGRAPHIQUE

Nous savons qu'en France la diffusion de l'infection VIH est très inégale suivant les régions. Elle est concentrée essentiellement dans la région parisienne, dans la région Provence-Côte d'Azur et dans la région Midi-Pyrénées (Toulouse et environs). Elle est, en revanche, soit inexistante, soit très peu répandue dans le reste du pays.

Convient-il donc d'imposer des obligations particulières dans les seules régions infectées en en dispensant la population des autres régions ?

En faveur d'une telle distinction, on peut faire valoir plusieurs arguments :
- la loi elle-même (article L.18 du Code de la Santé publique) prévoit la possibilité d'édicter des mesures de lutte contre les épidémies limitées aux régions infectées ;
- il peut paraître peu opportun d'imposer des obligations à des populations qui ne sont pas, ou sont peu concernées par la contagion comme d'imposer, en ce cas, des frais élevés dont l'utilité n'est pas certaine ;
- dans des régions peu infectées, les quelques cas qui seraient décelés pourraient, plus difficilement qu'ailleurs, rester confidentiels et, de ce fait, les conséquences psychologiques d'une infection décelée seraient pour les intéressés d'une gravité accrue.

En revanche, même si l'infection est peu répandue dans certaines régions, il est impossible d'affirmer qu'elle n'y existe pas ou qu'elle n'y existera pas dans un proche avenir, eu égard à la fréquence et à l'importance de déplacements humains d'un bout à l'autre du pays. Il paraît difficile de priver les régions aujourd'hui peu affectées des garanties que l'on peut attendre de mesures tendant à limiter la diffusion de la maladie.

Pour cette dernière raison, il ne paraît pas souhaitable d'apporter de manière permanente des limites géographiques à l'application des obligations édictées ou à édicter.

DISTINCTIONS PAR CATÉGORIES SOCIALES OU SOCIO-PROFESSIONNELLES

L'infection VIH touche essentiellement quelques groupes sociaux :
- les toxicomanes ;
- les homosexuels ;
- les prostituées.

Est-il souhaitable, est-il possible légalement et moralement, de limiter les obligations de dépistage à ces seules catégories ?
Il paraît tout d'abord très difficile, en pratique, de déterminer individuellement l'appartenance à l'une ou l'autre de ces catégories. De plus, les personnes entrant dans ces groupes sont presque inévitablement amenées à contaminer des personnes qui sont étrangères à ces mêmes groupes et qui, par la suite, peuvent diffuser la maladie dans le reste de la population.

Ici encore, la distinction envisagée ne semble pas pouvoir être retenue.

DISTINCTIONS SUIVANT LES CIRCONSTANCES POUVANT APPELER LE DÉPISTAGE

Nous savons qu'il y a, d'ores et déjà, des cas où les pouvoirs publics demandent que le dépistage, sans être obligatoire, soit systématiquement proposé. Ce sont ceux auxquels nous bornerons pour le moment notre examen en recherchant les considérations de nature à justifier ou à écarter le passage, dans ces hypothèses, de la formule du dépistage systématiquement proposé au dépistage toujours obligatoire.

Certificat prénuptial

La délivrance du certificat prénuptial, nécessaire avant la célébration de tout mariage en vertu de l'article 63 du Code civil suppose un examen médical au cours duquel, en

vertu de l'article 155 du Code de la Santé publique, "l'attention du médecin doit se porter particulièrement sur les infections contagieuses ou chroniques susceptibles d'avoir des conséquences dangereuses pour le conjoint ou la descendance".

Cet examen implique un certain nombre de tests définis aujourd'hui par un décret du 17 mars 1978, notamment un examen sérologique pour le dépistage de la syphilis, mais non celui de séro-positivité tenant à l'infection VIH. L'administration se borne à prévoir que le test doit être proposé aux intéressés et implique donc le consentement de ceux-ci. Sur le point de savoir si le test de séro-positivité devrait être rendu obligatoire dans ce cas, des arguments en sens opposé ont été invoqués.

En faveur de la solution comportant simplement l'obligation de proposer le test aux intéressés, l'on conteste l'utilité du dépistage à l'occasion de la délivrance du certificat prénuptial du fait qu'une forte proportion des couples ont aujourd'hui des relations sexuelles avant le mariage et que l'obligation faite au médecin de prescrire le test risquerait d'apparaître comme une simple formalité administrative et détournerait les praticiens de l'examen des situations individuelles en vue de conseiller les intéressés. On fait également valoir les positions prises en la matière par le Conseil de l'Europe et l'Organisation mondiale de la santé.
En revanche, dans le sens de l'obligation du test, on fait valoir :

1) que les examens nécessaires pour la délivrance du certificat prénuptial doivent, d'après les termes de l'article L.155 du Code de la Santé publique, porter essentiellement sur "les affections contagieuses ou chroniques susceptibles d'avoir des conséquences dangereuses pour le conjoint ou la descendance" au nombre desquelles figure manifestement l'infection VIH ;

2) que l'un ou l'autre des futurs conjoints peut être séro-positif sans le savoir ;

3) que l'existence de relations sexuelles antérieures au mariage n'implique pas nécessairement que ces relations aient entraîné l'infection par un membre du couple séropositif de son partenaire ;

4) qu'il est d'un intérêt essentiel que le couple soit averti à l'avance des conséquences possibles d'une séro-positivité constatée, à la fois pour la contagion de l'un à l'autre et, plus encore, pour la procréation éventuelle d'enfants ;

5) que la circonstance que les instances compétentes du Conseil de l'Europe et de l'Organisation mondiale de la santé aient été défavorables à l'obligation du test ne saurait être déterminante, chaque pays se trouvant en la matière, dans une situation particulière au regard de l'importance de l'endémie comme de l'impact psychologique des mesures à prendre.

Femmes en état de grossesse et protection maternelle et infantile

La question se pose dans des termes voisins pour la femme enceinte en début de grossesse.

En faveur de la solution comportant simplement l'obligation de proposer à la future mère le test de la séro-positivité, l'on fait valoir qu'en fait, l'expérience montrerait que cette proposition est à peu près toujours acceptée, que, psychologiquement, la décision libre de la future mère est préférable à une obligation, et qu'au surplus, la transmission de la séro-positivité de la mère à l'enfant à naître ne se produit pas dans tous les cas.

En faveur de l'obligation, et sans méconnaître les inconvénients pouvant résulter de troubles psychologiques provoqués chez la parturiente par la révélation d'une séropositivité jusque là ignorée, il paraît important pour la future mère de savoir si elle est ou non séro-positive afin d'en tirer les conséquences :

1) pour la poursuite de sa grossesse, l'interruption volontaire de celle-ci pouvant être justifiée à tout moment en vertu de l'article L.162-12 du Code de la Santé publique "lorsqu'il existe une forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic", hypothèse englobant le cas de transmission à l'enfant de la séro-positivité de la mère ;

2) si la future mère décide, comme elle doit le faire librement, la poursuite de la grossesse, pour la connaissance des contraintes pouvant résulter pour elle de la naissance d'un enfant malade et condamné à court terme. En outre, dans cette situation comme pour l'examen prénuptial, l'opinion comprendrait mal qu'au nombre des examens imposés dans l'intérêt de la protection maternelle et infantile, ne figurât pas la recherche d'une infection transmissible d'une particulière gravité pour la mère et pour l'enfant.

Les membres du Comité se sont partagés sur le choix entre les deux formules, aussi bien pour le certificat prénuptial que pour le premier examen prénatal, et ne sont donc pas en mesure de proposer un choix entre ces formules.

En tout état de cause, la femme reconnue séro-positive, et dûment avertie des conséquences qui en résultent, doit avoir l'entière liberté d'apprécier si elle souhaite une interruption volontaire de sa grossesse. Il est indispensable, si elle exclut cette interruption, qu'aussitôt que possible après la naissance, l'enfant soit soumis à un test de dépistage pour vérifier s'il a, ou non, été contaminé.

Enfin, et comme l'a indiqué l'administration, l'allaitement maternel par une femme séro-positive doit être absolument interdit, de même que, dans l'avenir, les dons de lait maternel non contrôlé par un lactarium.

Patients hospitalisés en vue d'une intervention chirurgicale

C'est une question délicate de savoir si le dépistage de l'infection VIH doit être obligatoirement effectué sur tout patient hospitalisé en vue d'une intervention chirurgicale ou endoscopique.

Certains le souhaitent, dans l'intérêt de la protection du personnel hospitalier contre la contagion. Si importante que soit cette protection, cette considération ne paraît pas pouvoir être déterminante, car l'expérience montre que la contagiosité de l'infection VIH ne dépasse pas celle de bien d'autres maladies, notamment serait moindre que celle de l'hépatite virale, et que les mesures générales d'hygiène, obligatoires dans tous les hôpitaux, sont suffisantes pour éliminer à peu près totalement la transmission de l'infection VIH par un patient séro-positif aux membres du personnel soignant.

Il reste qu'il peut être important, et pour le patient lui-même, et pour les autres patients, et pour l'équipe chirurgicale, de savoir si un opéré est, ou non, séro-positif. En fait, et sauf les cas d'urgence, tout patient hospitalisé en vue d'une intervention chirurgicale fait l'objet d'une série de tests avant l'intervention, et l'on conçoit l'intérêt qu'il pourrait y avoir à comprendre dans ces tests celui de la séro-positivité VIH, à la fois pour le traitement et même pour l'information du patient, le cas échéant, de sa séro-positivité, s'il l'ignorait.

Un éminent chirurgien parisien a indiqué que, dans son service, il faisait procéder systématiquement, pour tout patient à son entrée, à ce test dans l'ensemble des tests préalables à l'opération que le patient est présumé avoir acceptés en se faisant opérer. Il semble que cette pratique n'ait soulevé aucune difficulté, ni aucune objection.

Mais il s'agit là sans doute d'un cas un peu exceptionnel et peut-être serait-il difficile, à l'heure actuelle, d'imposer une telle pratique, malgré l'intérêt qu'elle présenterait, ne serait-ce que pour une meilleure connaissance de la diffusion de l'infection. Pour le

moment, le Comité estime préférable de se contenter ici de la proposition déjà prescrite par les pouvoirs publics et impliquant, en ce cas, l'accord libre et éclairé du patient.

Le problème se pose d'ailleurs, sur le plan éthique, de savoir si un test de dépistage peut être fait sur un patient, sans nécessité médicale immédiate, alors que celui-ci n'en aurait pas été averti ou n'aurait pas donné son consentement exprès. Une telle pratique va, à coup sûr, à l'encontre des règles éthiques essentielles en la matière. Sauf cas particulier, (comme pour les maladies vénériennes, catégorie dans laquelle jusqu'aujourd'hui n'est pas comprise l'infection VIH), nul ne peut être contraint de se soigner, et aucune intervention ne peut être faite sur une personne sans son consentement. Les dangers de l'épidémie VIH sont-ils suffisants pour justifier une dérogation à cette règle. Ce n'est pas impossible, mais non absolument certain. Une telle dérogation appellerait, en tout cas, soit une disposition législative, soit un décret pris après avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France sur le fondement de l'article L.18 du Code de la Santé publique.

Problèmes éthiques généraux

Les développements qui précèdent, concernant la déclaration et le dépistage, éventuellement obligatoires, de l'infection VIH sont loin d'épuiser les problèmes éthiques posés par la diffusion de cette infection. Nous en évoquerons quelques-uns, non limitatifs.

Information des patients de leur séro-positivité

Lorsqu'est constatée, dans des conditions scientifiquement valables, la séro-positivité d'une personne, celle-ci doit-elle être informée de cette séro-positivité au cas où elle l'ignorerait ?

Le Comité d'éthique s'est prononcé pour l'affirmative dans un précédent avis concernant les donneurs de sang.

Il semble, que cette position doive être généralisée. Il est essentiel que les personnes séro-positives soient responsabilisées et incitées ainsi à prendre d'elles-mêmes les précautions et mesures pouvant éviter la transmission de leur infection. Il n'est pas moins nécessaire que l'information d'une séro-positivité soit donnée au patient dans des conditions éthiquement satisfaisantes, étant donné les perturbations psychiques, voire sociales, que cette information peut créer pour le patient lui-même, pour son entourage, pour tous les aspects de son existence. Il importe que l'information soit donnée par un médecin, dans un entretien au cours duquel seraient exposées sereinement les conséquences à prévoir à court, moyen et long terme de la séro-positivité constatée, et précisées les mesures que l'intéressé devrait prendre pour en éviter les répercussions, tant sur lui-même que sur les tiers. L'intéressé serait en même temps informé des conditions de la prise en charge médicale et sociale de toutes ces conséquences. Il conviendrait d'insister auprès du corps médical pour que tous les praticiens aient leur attention attirée sur cet aspect de leur rôle et soient formés à cette mission.

Le secret médical

Les résultats des tests de dépistage sont couverts par le secret médical. Rien n'empêche, certes, l'établissement de statistiques anonymes basées sur ces résultats, mais aucun renseignement nominatif ne doit être communiqué à d'autres qu'aux intéressés eux-mêmes et, toujours, par l'intermédiaire d'un médecin.

L'on ne saurait exclure que les résultats des tests de dépistage soient intégrés dans des "registres" destinés à la fois à permettre des recherches épidémiologiques et susciter une action préventive, collective ou individuelle. Mais, ainsi que l'a souligné le Comité d'éthique dans l'avis qu'il a émis sur les registres médicaux, les renseignements en cause doivent conserver un caractère strictement confidentiel et les garanties nécessaires à cet égard prennent dans notre domaine une importance toute particulière.

Il est permis cependant de se demander si les exigences de la lutte contre une épidémie d'une spéciale gravité ne peuvent pas appeler, sinon des dérogations, du moins des aménagements au principe du secret médical.

Il semble que l'on doive admettre que les résultats nominatifs des tests puissent être communiqués à certains médecins, notamment à ceux qui sont appelés à exercer des actions préventives, d'ailleurs liés eux-mêmes par le secret médical. Dans quelle mesure et à quelles conditions ? C'est un des problèmes les plus délicats qui se posent. Il est possible et peut-être souhaitable d'aller encore, en ce domaine, un peu plus loin que ne l'avait fait le Comité d'éthique à l'égard des problèmes généraux posés par les registres médicaux, compte-tenu de l'importance d'une lutte efficace contre la transmission de la maladie. Il faut d'ailleurs remarquer que la loi du 6 janvier 1978 sur l'informatique, les fichiers et les libertés, dans ses articles 15 et 26, prévoit la possibilité, par une disposition réglementaire prise sur avis conforme de la Commission nationale de l'informatique et des libertés ou, à défaut, du Conseil d'Etat, de déroger à la règle d'après laquelle toute personne peut s'opposer à un traitement informatisé de renseignements nominatifs la concernant, dès lors qu'il s'agit d'un traitement opéré pour le compte de l'État, d'un établissement public, d'une collectivité publique ou de personnes morales de droit privé gérant un service public. Une telle dérogation, ou une dérogation analogue, pourrait sans doute être envisagée si elle apparaissait indispensable à la lutte contre la diffusion de l'infection VIH.

Par ailleurs, la Commission présidentielle, à qui a été confiée aux Etats-Unis, le soin de procéder à une étude d'ensemble de la politique à suivre à l'égard de l'infection VIH, a estimé que les praticiens des professions médicales et para-médicales devraient faire connaître la séro-positivité d'une personne à son ou ses partenaires et à ses proches pouvant être affectés par la contagion. La question peut se poser de savoir si une telle attitude peut être préconisée en France. Le Comité doute qu'une dérogation aussi grave à la règle fondamentale du secret médical, et qui exigerait une intervention du législateur, soit, en l'état actuel du problème, acceptable.

La responsabilisation des intéressés

Si des dispositions obligatoires sont prises, mais, plus encore, dans la mesure où l'on préfère, à la contrainte, des recommandations faisant appel à la volonté consciente des intéressés, il est essentiel que ceux-ci assument le plus largement possible les responsabilités qu'entraîne la connaissance de l'infection dont ils sont atteints.

La question s'est posée de savoir si le législateur devrait intervenir pour prévoir des sanctions à cette responsabilité. Cela n'est sans doute ni nécessaire, ni souhaitable. D'ores et déjà, les informations diffusées dans le public amènent nombre des intéressés à rechercher spontanément les renseignements, voire à se soumettre aux tests de dépistage prévus à leur intention. On pourrait redouter que des contraintes nouvelles les dissuadent de le faire.

D'autre part, la législation en vigueur est sans doute suffisante pour parer aux manquements les plus graves.

Les règles générales de la responsabilité civile permettent de mettre en jeu la responsabilité pécuniaire de toute personne qui, se sachant séropositive, aurait transmis l'infection, pour n'avoir pas pris les précautions permettant d'éviter cette transmission.

La responsabilité pénale des intéressés pourrait sans doute être mise en jeu dans les mêmes cas sur le plan correctionnel et même éventuellement criminel, compte-tenu des textes actuels du Code pénal. Il n'existe pas, semble-t-il, de jurisprudence à l'heure actuelle en France sur ces points. Mais il y a déjà, en ce sens, des décisions de juridictions étrangères et l'on ne voit pas de raisons pour que les lois civiles et pénales ne s'appliquent pas à notre domaine.

Séro-positivité et exercice d'activité professionnelle

Compte tenu des conditions actuelles de la transmission de l'infection, la séro-positivité ne saurait être un obstacle à l'exercice d'une activité professionnelle, publique ou privée. Un refus d'embauchage fondé sur un tel motif ou la subordination de l'embauchage à un test de dépistage doivent être de manière générale condamnés absolument. Il ne pourrait en être autrement que pour certaines professions à définir, limitativement précisées, lorsque le risque de contact avec le sang d'un tiers serait sérieux ou bien lorsque les conséquences pathologiques de la séro-positivité pourraient être génératrices de dangers pour l'intéressé ou pour les tiers.

Cette question devrait être examinée de manière toute particulière, profession par profession.

Assurance et séro-positivité

La question a été posée de savoir si une entreprise d'assurance pourrait subordonner la conclusion d'une police à un test de dépistage de l'infection VIH.
Nous sommes ici dans le domaine des relations contractuelles de droit privé, et l'on voit mal comment l'on pourrait interdire à une entreprise commerciale de refuser de passer un contrat avec quelqu'un qui pourrait lui imposer une charge dont elle ne voudrait pas. En revanche, une telle entreprise ne saurait avoir accès directement, même par l'intermédiaire de ses médecins, aux résultats du dépistage.

Action éducative

Compte tenu des caractères propres de la maladie, des conditions de sa transmission, de l'absence actuelle de thérapeutique, la lutte contre la diffusion de la maladie repose très largement sur la prise de conscience et la mise en œuvre de responsabilités individuelles. D'où la nécessité d'une action éducative constante et persévérante, d'ailleurs entreprise, qui devrait être prolongée et développée pour assurer la plus large connaissance de la maladie, des moyens d'y parer, spécialement d'en éviter la transmission.

Cette action devrait s'adresser d'abord à l'ensemble des professions médicales et para-médicales dont les membres sont souvent seuls en mesure de faire comprendre et accepter par les personnes menacées ou atteintes par la maladie les conséquences à en tirer, les conséquences qu'elles doivent assumer et les mesures à prendre pour en éviter la transmission.
Elle devrait aussi être dirigée vers les catégories sociales et socio-professionnelles les plus directement menacées.

Un effort particulier devrait être entrepris à l'égard des éléments jeunes de la population, facilement portés à montrer indifférence ou insouciance à l'égard des risques qui les menacent et des responsabilités qu'ils assument vis-à-vis des autres.

Mais l'action éducative doit également s'exercer à l'égard du grand public pris dans son ensemble, d'une part pour développer, même chez les personnes séro-négatives,

la conscience de leur propre responsabilité dans les garanties propres à éviter la contagion, d'autre part pour inciter à un effort solidaire de tous, qui peut seul, en définitive, garantir l'efficacité de l'action entreprise.

Problèmes particuliers

La transmission de l'infection VIH pose des problèmes particuliers pour certaines catégories de personnes, spécialement celles vivant en collectivité.
Des études devraient être consacrées à ces groupes. Il s'agit notamment :
- des personnels des armées ;
- des internes des établissements d'enseignement ;
- des détenus des établissements pénitentiaires.

Rapport technique

Introduction

La pandémie due au VIH et le syndrome d'immuno-déficience acquise (SIDA) qui lui est associé posent des problèmes éthiques majeurs.

Comment contrôler l'épidémie sans porter atteinte aux libertés individuelles ? Sans faire de discrimination ? Sans nuire à certains ?

Où est la limite entre ce qui est imposé par le respect de la personne humaine, et ce qui est utile au maintien de la Santé publique ?

Des restrictions aux libertés individuelles sont-elles utiles, voire nécessaires, pour gagner la lutte contre le VIH ?

Face à toute maladie transmissible, la stratégie d'urgence est de prévenir cette transmission, de rompre les chaines de contamination. Le premier réflexe humain est d'identifier le sujet infecté et de l'isoler. C'est ce qui est fait quand nous identifions un donneur de sang infecté, et que son sang est éliminé du don.

Ce réflexe simple et efficace, peut-il s'appliquer à la communauté humaine toute entière atteinte par une pandémie sexuellement transmise ?

Autrement dit :

1) Dans quelle mesure la pratique du dépistage de l'infection par le VIH au sein des populations permet-elle de contrôler la transmission du virus et l'extension de l'épidémie ? Est-elle justifiée par le bénéfice apporté aux individus et à la collectivité ?

2) Comment pratiquer le dépistage, sachant que l'information de l'infection par le HIV est pour l'intéressé source d'angoisse et de bouleversement social, qui atteignent son intégrité. Comment respecter les principes de l'éthique bio-médicale, énoncés par Beauchamp et Childress (1983) :
- induire le bien-être ;
- être juste, sans discrimination vis-à-vis de groupes sociaux particuliers ;
- respecter les libertés individuelles, chacun étant maître de sa vie privée.
Faut-il compléter ces trois règles éthiques par une quatrième :
- assurer la sécurité collective dans la solidarité. (Leroy-Walters. *Science*, février 1988).

Définitions

• L'infection de l'homme par les VIH est suivie de l'intégration de l'information génétique de ces rétrovirus dans le chromosome des cellules infectées. Cette intégration est définitive, irréversible. L'infection est transmissible lors des contacts intimes des relations sexuelles, par inoculation de sang, et de la mère à l'enfant.

Elle expose l'individu infecté à développer un syndrome d'immuno-déficience acquise (SIDA) car le virus infecte les cellules responsables de nos défenses immunitaires, lymphocytes T et macrophages. Ce syndrome est marqué par une encéphalite, la survenue de multiples infections opportunistes et par le développement de tumeurs malignes qui aboutissent à la mort.

Cette infection est pandémique.

• Le dépistage est la recherche de preuves biologiques signant l'infection par le VIH ; elle n'est pas la recherche du SIDA, qui n'est que la portion émergée, cliniquement visible, d'un iceberg constitué par les sujets infectés.

Le terme de dépistage est utilisé abusivement en langage courant à la fois pour exprimer la recherche des critères spécifiques de l'infection chez une personne (ce qui devrait être “pratiquer un test à la recherche de” ; *testing* en anglais) et la recherche des critères spécifiques de l'infection dans une population (ce qui est le sens propre du mot dépistage ; *screening* en anglais).

Le qualificatif de systématique attribué à un dépistage est un terme imprécis dont l'interprétation peut aller de la simple prescription au moindre risque d'infection à une mesure généralisée et cœrcitive.

Le dépistage d'une infection peut être :
- généralisé à toute une population ou ciblé à certaines catégories plus exposées ;
- exhaustif ou incomplet ;
- obligatoire ou volontaire ;
- nominatif ou anonyme voire confidentiel, contrôlé par le secret médical ;
- fait à l'insu du consultant ou avec son accord :
- gratuit ou payant ;
- fiable ou sujet à erreur...

Données épidémiologiques

Encore aujourd'hui, huit ans après l'apparition des premiers cas en France, onze ans après l'apparition des premiers cas aux Etats-Unis, trente ans après la présence du virus en Afrique, décelée rétrospectivement, il est difficile de dénombrer les cas de SIDA, de pathologies liées à l'infection par le VIH, et d'estimer le nombre d'infections asymptomatiques. L'organisation du système de santé en France, basée sur la coexistence d'un secteur public et d'un système privé, rend particulièrement difficile une analyse complète de la situation.

Les trois épidémies

Le génie épidémique de ce virus nous incite avec Jonathan M. Mann, Directeur du programme spécial de lutte contre le SIDA à l'Organisation mondiale de la santé, à distinguer trois épidémies mondiales, distinctes, bien qu'étroitement liées entre elles.

La première épidémie à prendre en compte est celle dénombrant les personnes infectées. Elle juge de la diffusion du virus et repose sur le seul critère actuellement disponible de l'infection chez le sujet bien portant, la séro-positivité, c'est-à-dire la présence d'anticorps spécifiques dans le sérum : celle-ci rend compte de l'acquisition du virus, étant entendu qu'il existe une faible proportion d'individus porteurs de virus mais non porteurs d'anticorps.

Les données dont on dispose dans ce domaine sont celles des centres de transfusion sanguine, où depuis l'arrêté du 23 juillet 1985, le dépistage des donneurs de sang est obligatoire. Cependant, la contribution de la mesure de la prévalence de la séro-positivité chez les donneurs de sang est limitée, car non représentative de l'ensemble de la population et biaisée au niveau des "nouveaux" donneurs dont la prévalence élevée traduit l'inquiétude d'une population à risque venant donner son sang pour se faire dépister, pour "savoir".

La proportion de la population ignorant qu'elle est porteuse de ce virus devrait diminuer grâce aux campagnes d'information et d'incitation à la pratique du dépistage et à la création des 113 centres anonymes et gratuits institués par le décret 88-61 du 18 janvier 1988. Etant donné le caractère récent de leur mise en place, on ne dispose pas encore de données statistiques sur leur activité et leurs résultats.

En dehors de ces centres, et des données recueillies dans les consultations hospitalières ou au cours d'enquêtes ciblées, les séro-positivités ne font l'objet d'aucune déclaration anonyme obligatoire ; celle-ci serait sans doute inopérante car son instauration risque d'avoir l'effet nuisible d'inciter les personnes à risque à ne pas se faire dépister.
En conséquence, l'appréciation du nombre d'individus infectés n'est possible qu'au moyen d'estimations, il est classique de considérer que le nombre de sujets infectés est d'environ 100 pour un cas de SIDA.

La deuxième épidémie à prendre en compte est celle dénombrant les cas de SIDA avérés. Contrairement à la plupart des infections virales aiguës comme la poliomyélite ou la variole, dont les symptômes apparaissent quelques jours ou semaines après l'infection, le SIDA ne peut se déclarer que des années, voire des décénies, après l'infection par le virus .
Par décret n° 86-770 du 10 juin 1986 (JO du 14 juin) le SIDA est rentré dans le cadre des maladies à déclaration obligatoire, conformément à l'article 11 du Code de la Santé publique. Dans ce système, qui était tombé en désuétude avant l'apparition du SIDA, l'obligation de déclarer concerne tout médecin, et même en son absence, le chef de la famille ou de l'établissement dans lequel se trouve le malade (article L.257). La circulaire du 19 novembre 1986 (n° 642), adressée aux directeurs departementaux des Affaires sanitaires et sociales, précise les conditions d'application du décret. La déclaration est anonyme mais le formulaire de déclaration comporte une rubrique concernant le malade où sont indiqués les initiales du nom ou du prénom, le sexe, la date de naissance, le domicile, la nationalité et la profession. En outre, sont demandées des informations sur le diagnostic, la séro-positivité et les modalités de la transmission ; ce document a donc une vocation nettement épidémiologique. La déclaration est adressée à la Direction départementale des Affaires sanitaires et sociales puis transmise à la Direction générale de la Santé chaque semaine. Le nombre de cas notifiés est publié dans le *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire* chaque trimestre et les données fournies exploitées à des fins épidémiologiques. Les stastistiques de la mortalité due au SIDA, établies d'après les certificats de décès également anonymes apparaissent plus exhaustives que celles relatives à la morbidité, obtenues par la déclaration obligatoire.

L'épidémie de SIDA progresse de facon exponentielle, le nombre de cas doublant tous les six à neuf mois. Cette croissance ne peut que se poursuivre pendant quatre ou cinq années, quelles que soient les mesures de préventions prises, car elle traduit

l'histoire naturelle de l'infection chez des personnes contaminées, en moyenne, il y a huit ans, l'incubation précédant le SIDA, variant, dans l'état actuel de nos connaissances, de six mois à quinze ans. Environ 30 % des personnes infectées ont un SIDA à cinq ans mais ce pourcentage varie selon les populations atteintes ; il n'est que de 11 % chez les hémophiles infectés .

L'infléchissement de la courbe de la première épidémie rendra, seule, compte de l'efficacité des mesures de prévention alors que la courbe de la deuxième épidémie ira encore croissant.

A ces deux épidémies de SIDA et d'infection par le VIH se superpose une troisième épidémie, celle des réactions sociales, culturelles, économiques et politiques : elle lance un défi à l'humanité, tout aussi important que le virus lui-même. A mesure que grandira la pandémie qui ne fait que commencer, à mesure que seront mieux compris :

- le caractère irréversible de l'infection ;
- le caractère mortel de la maladie ;
- la transmission de la mère à l'enfant ;
- les conséquences économiques ;
- la diffusion de l'infection dans le continent africain.

La peur ira grandissant. Elle sera alimentée par les statistiques de la deuxième épidémie, celle des SIDA avérés.

Les répartitions géographiques

La France est le pays le plus touché d'Europe, celui dans lequel la progression du nombre de cas de SIDA est la plus rapide. 5 874 cas de SIDA ont été déclarés au 31 décembre 1988 (depuis mars 1982) dont 228 enfants. Le sex-ratio est de 6,5 contre 6,8 au trimestre précédent (BEH n° 33/1988). La région Ile-de-France (52 % des cas cumulés) et la région Provence-Alpes-Côte d'Azur (13,6 % des cas) sont les deux régions à plus fort taux de notification, suivies par la région Antilles-Guyane (4,3 % des cas).

L'Europe totalise 14 684 cas dont 2 203 en République fédérale d'Allemagne, 2 223 en Italie, 1 669 en Grande-Bretagne, 1 471 en Espagne.

Les États-Unis restent en tête des statistiques avec 71 171 cas.

Au total, l'Organisation mondiale de la santé a enregistré 111 854 cas à la fin août 1988, en provenance de 140 pays, ce qui laisse supposer 250 000 à 300 000 cas de SIDA dans le monde, un total de 6 à 10 millions de personnes infectées pour le moins et 1 à 3 millions de cas de SIDA nouveaux au cours des cinq prochaines années.

L'Afrique est particulièrement touchée et, selon toute vraisemblance, le nombre des cas de SIDA pourrait atteindre 500 à 1 000 par million d'habitants. La femme africaine est atteinte autant que l'homme et le SIDA provoque l'explosion des endémies classiques et, en particulier, de la tuberculose. Il ne faut pas oublier que le SIDA ne pourra être enrayé dans un pays s'il ne l'est pas dans tous.

Les répartitions socio-culturelles

La répartition des cas de SIDA chez les adultes français reflète la répartition des groupes de transmission du virus (homosexuels, toxicomanes, transfusés, hétérosexuels), elle-même liée aux catégories socio-culturelles (âge, profession, lieu de résidence). Les pourcentages relatifs de chaque groupe à risques évoluent au cours du temps (avec un délai corrélé à la longueur de l'incubation) à mesure que les popula-

tions sont mieux informées et en fonction de leur capacité à se prendre en charge (BEH n° 31 et 33/1988).

Cinq ans après les premiers messages informatifs, le groupe des homosexuels ne représente plus que 49 % des cas rapportés au second trimestre 1988 contre 63 % des cas notifiés au cours du premier trimestre 1987 alors que le groupe des toxicomanes qui représentait 13,7 % des cas rapportés au premier trimestre 1987, atteint 18,7 % des cas rapportés au second trimestre 1988.

Trois ans après l'instauration du dépistage obligatoire des dons de sang, le groupe des transfusés est passé pour les mêmes périodes de 9,2 % des cas rapportés à 6,6 %.

La médiane des âges est de 36 ans pour les homosexuels, 27 ans pour les toxicomanes, 54 ans pour les transfusés, 33 ans pour les hétérosexuels .

L'étude des taux de cas de SIDA montre des différences selon les catégories socioprofessionnelles.
Les 217 cas de SIDA par million d'individus appartenant aux professions intellectuelles et commerciales sont dus pour 83 % à l'homosexualité. La part de cette catégorie socioprofessionnelle décroit de 36 % dans la période 1978-1984, à 25 % en 1987.

Les 104 cas de SIDA par million d'individus appartenant à la catégorie des employés sont dus pour 72 % à l'homosexualité.

Les 46 cas de SIDA par million d'individus ouvriers et agriculteurs sont dus pour 43 % à l'homosexualité.

Les 37 cas de SIDA par million d'individus inactifs ou retraités sont dus pour 26 % au groupe homosexuel et 30 % à la toxicomanie. Leur part passe de 16 % dans la période 1978-1984 à 25 % en 1987.

Il faut donc noter l'élargissement progressif de la distribution des cas à partir des catégories sociales élevées et la croissance rapide des cas chez les toxicomanes, corrélée à l'extension du SIDA dans la région Provence-Alpes-Côte d'Azur.

Les moyens du diagnostic de l'infection

Les techniques et leur signification

Il est habituel d'exprimer le fait qu'un individu est infecté par le virus de l'immuno-déficience acquise humaine, en disant qu'il est séro-positif.

En fait, la séro-positivité n'est qu'un temoin indirect de l'infection, elle repose sur la détection dans le sérum d'un individu des marqueurs de l'infection que sont les anticorps sériques fabriqués en réponse à la synthèse des protéines virales antigéniques dans un délai de trois à douze semaines, parfois avec un retard de plusieurs mois, à plus d'une année :
- avant l'infection, l'individu est séro-négatif ;
- il s'infecte ; du virus et des protéines virales sont présentes dans son sang ; ses secrétions génitales sont potentiellement infectantes ;
- il fabrique des anticorps et devient séro-positif ;
- l'infection persiste chronique définitive, incurable.
La séro-conversion (de séro-négatif à séro-positif, décelée sur deux sérums séquentiels d'un même individu signe et date la primo-infection.

La séro-positivité décelée sur un sérum d'un individu signe l'infection sans dater la primo-infection.

Pendant une phase présérologique de plusieurs semaines, le sujet est infecté mais séro-négatif et infectant potentiel.

La détection des anticorps sériques est réalisée depuis 1985 par une technique immuno-enzymatique nommé ELISA (*enzyme linked immunosorbent assay*) de pratique courante, peu coûteuse, demandant un délai de 1 h 30 à 3 heures. Les antigènes viraux et les réactifs sont commercialisés sous forme de trousses dont la mise sur le marché est soumise à l'agrément du Laboratoire national de la Santé publique. Il en existe de nombreuses marques, et de nouvelles trousses sont constamment proposées, plus pratiques, plus rapides, plus sensibles, plus spécifiques.

La recherche des marqueurs directs de l'infection serait préférable, mais elle n'est pas, pour l'instant, praticable en grande série pour un dépistage.

- La mise en évidence du virus par culture dans des lymphocytes humains demande un laboratoire de sécurité, des compétences particulières et un délai de dix à trente jours. Elle est coûteuse ; son rendement n'est que d'environ 80 % pour un patient au stade de SIDA et de 30 % à 50 % pour un sujet séro-positif asymptomatique.

- La mise en évidence de la protéine virale p24 dans le sang circulant par technique immuno-enzymatique est de pratique aisée et ne demande que deux à trois heures. Mais cette antigénémie n'est décelée que chez environ 30 % des sujets séro-positifs. Malgré cette sensibilité faible, son observation permet, dans certains cas, le diagnostic de l'infection à ses débuts, alors que le sujet est encore séro-négatif.

- La mise en évidence du génome du VIH par hybridation moléculaire avec une sonde marquée (dont la fixation est revélée par un signal optique) est également peu sensible, puisque peu de cellules du sang périphérique sont infectées : mais il est possible de détecter un seul génome du VIH présent dans un million de lymphocytes si une de ces séquences nucléotidiques est amplifiée à partir d'amorces par action rapide d'une polymérase (polymérase chaîne réaction ou PCR). Le délai est pour l'instant de trois jours, mais la PCR n'est encore le fait que de quelques laboratoires spécialisés.

Cette technique pourrait devenir la technique de choix pour un diagnostic direct éminemment sensible de l'infection par le VIH, dès son début.

Le diagnostic de l'infection chez le nouveau-né pose un problème particulièrement difficile. 30 à 40 % des nouveaux-nés issus de mères séro-positives sont infectés comme le montre un recul de plusieurs années, mais tout nouveau-né, issu de mère séro-positive, même s'il n'est pas infecté, est séro-positif, car des anticorps maternels lui sont passivement transmis, et vont persister pendant plusieurs mois. De plus, un enfant infecté né de mère séro-positive, peut rester séro-négatif, après avoir éliminé les anticorps d'origine maternelle, par incapacité à fabriquer des anticorps, alors que la présence du virus est démontrée dans son sang. Dans ces cas, seule la détection de marqueurs directs peut affirmer l'infection, la PCR y trouve sa meilleure indication.

La fiabilité des résultats des tests détectant la séro-positivité

Les critères exigés lors de l'évaluation des tests sont, avant tout, leur sensibilité et leur spécificité. L'une comme l'autre est de 99 %, voire plus.

Un faux négatif par défaut de sensibilité ou erreur technique, laisse un individu rassuré à tort et contaminateur involontaire. C'est pourquoi tout sérum est testé par deux techniques de principe différent. Le risque est estimé pour la transfusion à 1/40 000,

erreurs d'étiquetage exclues. Il serait probablement difficile d'atteindre ce même niveau de sécurité, au cours d'un dépistage généralisé qui mettrait en jeu un grand nombre de laboratoires d'analyses médicales inégalement sensibilisés aux risques des faux négatifs par erreur technique. Enfin, le sérum d'un individu peut être faussement négatif parce qu'il est en phase présérologique. La répétition du test dans le temps est nécessaire.

De 1985 à 1988, treize cas de séro-conversion post-transfusionnelle ont eté enregistrés par le Center of Disease Control d'Atlanta. Ils sont dus à la transfusion du sang de sept donneurs séro-négatifs qui se sont révélés infectés secondairement. L'interrogatoire de ces donneurs a révélé un facteur de risque chez six d'entre eux : cinq étaient homosexuels et une femme avait eu des rapports avec un toxicomane séropositif. Ces données illustrent les faiblesses du dépistage obligatoire et l'importance de l'interrogatoire médical qui ne peut être efficace que dans un climat de confiance.

Un faux positif, par manque de spécificité ou erreur technique, mène à considérer infectée une personne qui ne l'est pas ou pas encore ; le tort causé serait considérable. C'est pourquoi, tout sérum est testé par deux techniques, tout sérum reconnu positif est contrôlé par l'obtention d'un deuxième sérum du même individu pour éviter toute erreur due à une inversion lors de l'étiquetage entre deux sérums de deux malades différents ; enfin tout sérum positif est contrôlé par un test de confirmation : Western-blot ou radio immuno-précipitation, techniques analytiques permettant une détection spécifique et distincte des différents anticorps dirigés contre les différentes protéines codées par différents gènes du virus. Ce n'est qu'après ces trois étapes coûteuses et contraignantes que la séro-positivité est affirmée et peut être révélée à l'intéressé.

Certains sérums restent douteux : une recherche d'anticorps dirigée contre le second virus de l'immuno-déficience acquise ou/et la répétition des tests dans le temps permettent de savoir si le sujet est libre de toute infection, s'il débute une séro-conversion, s'il est infecté par un VIH2.

Le nombre de faux positifs, dépend non seulement de la spécificité des tests, de la qualité de la technique, mais encore de la prévalence de l'infection dans la population. Il ne faut pas oublier que, lorsque celle-ci est basse, par exemple un individu infecté vrai positif parmi 3 000, on observera environ dix faux résultats positifs dans une population de 10 000 personnes (0,1 % de 9 997). Sur les treize résultats positifs obtenus en laboratoire, 77 % seront faussement positifs, nécessitant de nombreux examens complémentaires répétitifs, dont les répercussions psychologiques ne peuvent être négligées. Par contre, lorsque la prévalence de l'infection augmente dans une population, la probabilité qu'un résultat positif soit un vrai positif, c'est-à-dire la valeur prédictive positive du test, augmente.

La spécificité des tests les plus récemment commercialisés dont les antigènes sont des protéines recombinantes ou des peptides synthétiques, au lieu de virions entiers, la compétence croissante des laboratoires dans ces techniques qui étaient nouvelles pour beaucoup en 1985, contribuent à une meilleure fiabilité des résultats. Une étude séquentielle, comme celle décrite ci-dessus, réalisée, dans les meilleures conditions dans un laboratoire de référence, n'a revélé qu'un seul faux positif sur 135187 tests, soit une spécificité de 99,999 %. Dans ces conditions (celles d'une population d'engagés volontaires et d'un laboratoire de référence), l'existence de fausses positivités ne serait pas un argument opposable au dépistage d'une population à faible prévalence d'infection (*New England Journal of Medicine*, 13 octobre 1988).

La personne face à l'infection par le VIH

La révélation de l'infection

On a beaucoup parlé du SIDA, on a trop peu parlé de la découverte de la séro-positivité, de ce moment où le médecin doit annoncer à la personne qui lui fait face qu'elle est infectée pour toujours et qu'il est impuissant à la guérir. La révélation de l'infection par le VIH atteint la personne au plus profond de son être : le choc émotionnel, les retombées psychologiques, consécutifs à l'annonce d'une séro-positivité sont, aux dires des médecins, supérieurs à ceux secondaires à l'annonce d'un cancer. Ils ont entraîné, dans certains cas, l'auto-destruction, c'est dire que la prise en charge de la personne est nécessaire avant même que les résultats des tests soient connus. Le Conseil de l'Ordre des médecins et le Comité national d'éthique, dès 1985, ont considéré que le médecin, face à un résultat de séro-positivité bien confirmé, n'a plus le "droit au silence", que lui permet l'article 42 du Code français de déontologie médicale, face à une maladie grave. Si le médecin a l'obligation de révéler la séro-positivité à son patient et de l'inciter à prendre les mesures propres à éviter les contaminations, il est aussi de son devoir de juger, dans chaque cas particulier, du moment opportun et de la capacité du patient à supporter cette révélation. Cette obligation n'a pour l'instant pas de support juridique, mais elle est considérée comme une obligation éthique, commandée par le souci de prévenir la transmission ; elle est très largement respectée, malgré les difficultés rencontrées par les praticiens dans l'exercice de cette fonction : attitude trop compatissante, peur de la contamination, préjugés sociaux contre les maladies sexuellement transmises et l'homosexualité, remise en cause de sa propre sexualité, sentiment de faillite professionnelle.

• L'annonce de la séro-positivité, témoin de l'infection par le VIH, est ressentie par la personne comme une marque discriminante définitive, face à une société dont elle redoute doublement le rejet : rejet par crainte de la contamination, rejet face à des comportements considérés comme déviants (homosexualité, bisexualité, sodomie, drogue). Etre séro-positif, c'est craindre de perdre son emploi (si ça se sait) et son salaire (si on devient malade), c'est être interdit de voyage dans certains pays, c'est ne plus pouvoir contracter une assurance-vie... La plupart des séro-positifs vivent leurs difficultés et leur angoisse dans la solitude et ne confient leur état à aucun des membres de leur famille, à aucun de leurs proches, qui d'ailleurs souvent ignorent certaines modalités de leur vie antérieure. Même au-delà des premiers symptômes, le secret est total dans un tiers des cas. Le seul environnement où la personne séro-positive peut satisfaire son besoin de parler n'est trop souvent que la structure médicale qui assure son suivi. Les modalités de la communication entre soignants démunis du pouvoir de guérir et soignés ayant besoin d'un soutien psycho-social permanent, en ont été modifiées dans le sens d'une plus grande humanisation. De multiples associations d'entraide relaient le corps soignant dans cette prise en charge.

• La personne séro-positive doit désormais assumer sa contagiosité : elle doit prevenir ses partenaires, les motiver à se rendre chez le médecin, à subir un test ; le plus souvent sa vie sexuelle est bouleversée. Elle doit prévenir son dentiste et rencontre parfois des difficultés à obtenir les soins desirés. Des sentiments de culpabilité ou d'injustice, des réactions de révolte sont fréquents ; certains ont des comportements volontairement contaminateurs.

• Toute procréation est désormais déconseillée : le geste procréateur risque d'être contaminateur pour la future mère ; la femme séro-positive n'a guère plus d'une chance sur deux de donner la vie à un enfant ayant un avenir ; dans près d'un cas sur deux, son enfant apparemment sain à la naissance, arrêtera secondairement son développement, perdra progressivement ses acquis psycho-moteurs et mourra dans la cachexie, préfigurant la dégradation progressive et inéxorable de l'image corporelle qui la menace elle-même.

• La personne séro-positive sait qu'elle a 30 % de chances d'être "sidéen" dans cinq ans, même si on lui explique que tous les séropositifs n'évoluent pas vers le SIDA et que tout est fait pour la rassurer et dédramatiser la situation. Elle va désormais vivre dans l'inquiétude permanente, guettant chaque symptôme, discutant chaque bilan biologique, au cours d'un suivi médical qui s'impose.

Le droit de ne pas savoir

Il n'est donc pas étonnant que, redoutant l'épreuve de cette révélation, certains se reconnaissent le droit de ne pas savoir et refusent le test, pensant qu'il sera bien temps de savoir, le jour où ils seront malades.

Le droit fondamental de la personne à disposer d'elle-même et de son libre choix doit-il être maintenu sans faille ? La société peut-elle ou doit-elle reconnaître ce droit en l'absence de traitement curatif, c'est-à-dire interdire tout dépistage "obligatoire" imposé sans l'accord de l'intéressé, que ce soit par un médecin ou une administration. Cette interdiction engage deux catégories d'individus dans l'entourage de la personne non consentante, voire non consultée.

Le médecin proposant le dépistage

Est-il légitime d'imposer au médecin une limitation dans ses moyens de diagnostic, face à un consultant ou à un malade qui réclame son avis ou ses soins ? Sa responsabilité n'est-elle pas engagée face aux personnes exposées ? Une mère apprenant que son enfant de un ou deux ans est " sidéen ", aura-t-elle un recours contre son médecin qui ne lui a pas proposé un test de dépistage en début de grossesse, lui donnant la possibilité de l'interrompre ? Le refus de pratiquer un dépistage ne doit-il pas, dans certains cas, faire l'objet d'un document signé prouvant qu'il a été proposé ? Le General Medical Council a formulé ainsi ses règles : "Ce n'est que dans les circonstances les plus exceptionnelles, quand un test est indispensable pour la sécurité et la sauvegarde de personnes autres que le patient et lorsqu'il n'est pas possible d'obtenir son consentement préalable, qu'un test peut être justifié sans le consentement explicite de l'intéressé".

En France, le dépistage systématique à l'insu du malade a été interdit par la circulaire du 28 octobre 1987 mais doit être systématiquement proposé avec la garantie de secret médical aux femmes enceintes, lors de l'examen prénuptial et lors de l'arrêt d'une contraception, aux malades hospitalisés avant exploration invasive, en chirurgie en gynécologie-obstétrique.

Il serait utile de connaître le pourcentage de personnes refusant le test qui leur est proposé, dans une circonstance ou une population donnée.

Dans l'étude des maternités parisiennes, ce refus est de l'ordre de 1 % ; dans d'autres circonstances, aux dires des médecins, en milieu hospitalier, il est également faible ; il n'est pas connu en médecine libérale. Ce refus ne peut qu'être fonction du médecin lui-même, de ses propres convictions, de l'effort et du temps consacré à convaincre. L'ouverture dans chaque département de centres de dépistage anonymes et gratuits devrait encourager les personnes à risque à se faire tester.

Les personnes à risque d'être infectées

Celles-ci seraient en droit de nous reprocher de ne pas avoir assuré leur protection. Mais est-ce le test qui assure la protection ? Négatif, il n'a de valeur que pour le

moment présent et à condition que l'intéressé ne soit pas en phase pré-sérologique ; il risque d'induire une fausse sécurité. Positif, la prévention de la transmission n'est assurée que par la modification des comportements du sujet testé et de ses partenaires dont la recherche n'est efficace qu'avec sa collaboration.

Si les tests étaient pratiqués en violant ce premier droit de la personne, celui de ne pas savoir, réclamé par une très faible partie de la population, toute politique de dépistage perdrait de son efficacité ; celle-ci repose sur une relation de confiance entre ceux qui testent et ceux qui sont testés.

Le devoir de savoir

Dans l'état actuel de nos connaissances, la médecine n'offre aucune thérapeutique curative d'efficacité garantie à la personne séro-positive ; elle ne peut que lui proposer un essai thérapeutique, en général randomisé en double aveugle contre placebo. Cependant, le suivi médical s'impose dans tous les cas. Il permet :

• un soutien psychologique et c'est là, sans doute, la meilleure arme du médecin pour la prévention ;
• des conseils répétés de prévention : en supprimant ses comportements à risque pour éviter la transmission de l'infection à ses partenaires, le séro-positif évite pour lui-même les réinfections et les maladies sexuellement transmises bactériennes, virales, parasitaires, qui sont autant de co-facteurs favorisant la replication du virus, la destruction des cellules immunitaires et l'évolution vers le SIDA ;
• la possibilité de reconstituer la chaîne des contaminateurs et des contaminés en amont, en aval, et d'obtenir que les partenaires à risque soient eux-mêmes testés, informés, motivés à modifier leurs comportements ; cette recherche des partenaires, qui n'implique ni leur identification, ni leur notification, permet de toucher des personnes qui ignorent leur séro-positivité ; elle est une tactique de prévention efficace qui a fait ses preuves dans les communautés homosexuelles ; chez la femme, la prévention de la grossesse par contraception et éventuellement du SIDA de l'enfant par avortement, si la femme le demande ;

• le traitement précoce des premiers symptômes d'infections opportunistes ou autres complications (sarcome de Kaposi, tumeur...).

Si la valeur de la révélation de la séro-positivité apparait encore trop souvent comme plus informative qu'utile aux personnes testées, il est probable que dans un avenir proche, l'efficacité, certes relative, de traitements spécifiques de l'infection par le VIH apportera aux médecins un argument de persuasion permettant de convaincre ceux qui ne veulent pas savoir et ceux qui refusent ou négligent le suivi médical.

L'utilité du dépistage

Le Comité national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé, depuis sa fondation, a constamment admis que, seul, ce qui est scientifiquement valable est éthique. Les conditions nécessaires à l'éthicité de mesures légales, destinées à prévenir la diffusion d'une maladie contagieuse, doivent être leur efficacité.

Dépister, que ce dépistage s'adresse à une personne ou à une population, est l'un des moyens utilisés en Santé publique pour contrôler une maladie .

Quand il existe un traitement efficace dont peuvent bénéficier les personnes infectées, la propagation d'une infection transmissible dans une population est contrôlée par la

détermination des personnes contaminées et contaminatrices. Dès lors, des mesures autoritaires comme celles qui avaient été retenues jadis pour la tuberculose ou la syphilis se justifient dans l'intérêt de tous : dépistage obligatoirement imposé aux personnes infectées et obligation de traitement assorti ou non d'un isolement jusqu'à disparition de l'infectivité.
En l'absence d'une thérapeutique curative de l'infection par le VIH, la prévention de la transmission ne peut reposer que sur des actions menées auprès des contaminateurs et des contaminés potentiels et sur les circonstances assurant la transmission.

L'infection par le VIH n'est transmise ni par les contacts de la vie quotidienne, ni par l'eau, l'air, les aliments, ni par des vecteurs tels que les insectes. Le virus n'est transmis que par les relations hétéro ou homosexuelles et par le sang. “L'infection par le VIH est donc évitable, elle n'est pas une fatalité”.

Pourquoi dépister ?

• Détecter ceux qui sont capables de transmettre la maladie doït logiquement entraîner des actions spécifiques propres à éviter la contamination. Mais le bénéfice, apporté à la Santé publique par la reconnaissance et le dénombrement des personnes infectées, est à considérer en fonction, d'une part, des modalités de transmission, d'autre part, des effets nocifs potentiels de ces révélations sur l'efficacité des moyens de prévention. S'il ne fait pas de doute que la lutte contre le SIDA doit s'accompagner d'un certain nombre de mesures administratives, voire législatives, il faut se garder de prendre des décisions hâtives qui seraient inutiles voire nuisibles et de surcroît extrêmement coûteuses, détournant des fonds indispensables à des mesures préventives plus performantes.

Les mesures de dépistage, toutes populaires qu'elles soient, parce que chacun d'entre nous les croit nécessaires, voire indispensables à la prévention et qu'elles concernent “l'autre”, ne sont pas suffisantes à prévenir une maladie sexuellement transmise car nous ne connaissons pas de mesures contrôlant l'activité sexuelle des personnes, en dehors de leur propre coopération. Il n'y a guère de chances que des partenaires, hommes ou femmes, engagés dans une relation sexuelle, prennent la précaution et le temps de demander à l'autre un certificat de séro-négativité, valable d'ailleurs avec trois à six mois de retard ou de consulter le registre des séro-positifs, si tant est qu'il soit à jour s'il devait exister, alors que ce registre risquerait d'être utilisé à d'autres fins, socialement et moralement inacceptables. C'est pourquoi, certains ont été jusqu'à proposer un tatouage intime révélant la séro-positivité, afin que ceux qui sont capables de transmettre la maladie soit identifiables et évitables.

L'objectif du dépistage est de contacter les personnes à risque, de les informer des facteurs de risque, des moyens effectifs de les réduire, de leur faire prendre conscience de leurs responsabilités, d'obtenir une modification délibérée et volontaire de leurs comportements.
Le dépistage est une occasion de choix d'informer et de responsabiliser les personnes à risque, dès la première consultation, à la condition que soient respectées les conditions créant la confiance entre le médecin et la personne concernée par le dépistage, le secret voire l'anonymat et la volontarité.

Recommander un dépistage dans ce contexte est utile ; l'imposer comme le moyen de prévention essentiel pourrait n'être que la decision d'un pouvoir désireux de faire une action d'éclat face au fléau le plus menaçant de notre époque, mais tout au plus capable de faire semblant.

• L'apport de données épidémiologiques dénombrant les sujets infectés, repose sur des programmes de dépistage des personnes séropositives et l'analyse des systèmes

de recueil des données fournies par un dossier médical et social minimum, informatisé, anonyme et commun à toutes les structures de dépistage. Ces informations sont indispensables pour établir la prévalence et l'incidence de l'infection, la distribution géographique et socio-culturelle des foyers épidémiques et comprendre l'histoire naturelle de l'infection. C'est en fonction de ces données que sont adaptées les actions de prévention, estimés les moyens financiers, matériels et humains à consacrer au SIDA, prévues les structures d'accueil : centres de dépistage anonymes et gratuits, centres de renseignements téléphoniques, consultations et laboratoires, lits d'hospitalisation et alternatives à l'hospitalisation : hôpital de jour et appartement thérapeutique.

Qui dépister ?

Un dépistage généralisé à l'ensemble de la population est irréaliste ; le coût serait considérable et le rendement mauvais. Les groupes à risque s'y soustrairaient, de crainte d'être stigmatisés et rejetés, les personnes en phase pré-sérologique ne seraient pas détectées, les tests devraient être répétés à intervalles réguliers. Tout dépistage n'a de valeur que pour une période très limitée dans la mesure où le dépistage par lui-même n'entraîne pas de modifications des comportements, réduisant le taux de transmission du VIH.

Seuls, les dépistages ciblés sur des populations exposées aux facteurs de risque ou exposant les autres au risque sont concevables, programmés ou à programmer.

• Le contrôle des donneurs de sang, d'organes, de cellules, de sperme et de produits d'origine humaine utilisés en thérapeutique est obligatoire depuis l'arrêté du 23 juillet 1985, complété par la circulaire du 1er juin 1987 car le taux de transmission d'un sang de donneur séro-positif est proche de 100 %. Le caractère obligatoire de ce dépistage n'est pas discuté, ni l'information des donneurs, puisque ceux-ci sont libres de ne pas donner et donc de ne pas être contrôlés. Des programmes de dépistage volontaire des receveurs ayant reçu du sang de 1978 à 1985 aux États-Unis, pratiqués dans le but de détecter des receveurs infectés, l'infection de leurs partenaires ou de leur descendance, ont montré que 13 % de ces receveurs ne savaient pas qu'ils avaient été transfusés. Tout sujet transfusé devrait en être informé par écrit, d'autant que des contaminations transfusionnelles persistent encore, en particulier à partir de sang de donneurs séro-négatifs en phase présérologique. La prévention de la contamination par don de sperme, dans l'état actuel de nos moyens d'investigation, impose la congélation de ce produit pendant plusieurs mois avant son utilisation après contrôle de la persistance de la séro-négativité du donneur. Il faut noter l'absence de réglementation concernant les dons de sperme utilisés frais, couramment pratiqués en médecine libérale.

• L'existence de facteurs de risque reconnus lors d'une consultation incite les médecins à prescrire un test de recherche de séro-positivité au VIH à leurs consultants. Ce sont l'homosexualité ou la bisexualité, les antécédents de maladie sexuellement transmise, la prostitution, la multiplication des partenaires, la provenance ou le séjour dans un pays d'endémie (Afrique centrale, Caraïbes) ; les receveurs de sang ou de produits sanguins, surtout si le traitement a eu lieu au cours des années précédant 1985 sont à risque ainsi que les partenaires de personnes ayant l'une des caractéristiques ci-dessus ; les toxicomanes sont doublement exposés du fait de l'échange de seringues et de la prostitution.

Dans toutes ces circonstances, la recherche de la séro-positivité devra être répétée à intervalles réguliers.

• Des dépistages programmés à certaines étapes de la vie ont le double intérêt de

fournir des données épidémiologiques et de contribuer à prévenir la transmission ; dans la mesure où ces dépistages reflètent effectivement l'état d'une population dans son ensemble face à l'épidémie, ils contribuent à l'informer et à la responsabiliser. Chez l'homme, le dépistage est pratiqué à l'armée lors de la convocation des trois jours ; chez la femme, le dépistage est proposé lors de la première consultation de grossesse par la plupart des médecins des régions les plus infectées ou à l'arrêt d'une contraception, toujours lors d'un bilan de stérilité avant procréation médicalement assistée. Chez le couple, souvent à l'occasion de l'examen prénuptial.

Comment dépister ?

Le dépistage est un outil de prévention de la transmission dont l'efficacité dépend des modalités de son emploi, et les programmes de dépistage soulèvent de nombreux problèmes techniques, sociaux, économiques, éthiques qu'on se doit d'évoquer avant toute décision de dépistage ciblé d'une population.
Le coût des tests ELISA de détection de séro-positivité est de 123,20 F (remboursé par la Sécurité sociale). En cas de positivité, il faut :
- la contrôler par un Western blot : 316,80 F ;
- pratiquer le test sur un deuxième sérum : 123,20 F.
S'il y a un doute sur le résultat du Western blot, il faudra pratiquer un test de radio-immunoprécipitation : coût 466,40 F (non remboursé par le régime général de la Sécurité sociale). Parfois, seule la répétition de ces actes ou la pratique de tests pour la recherche de l'infection par le VIH2 permettra de trancher. C'est dire que le coût de la détection d'un test positif dans une population à prévalence d'infection faible est considérable .

Détecter ceux qui sont capables de transmettre la maladie est réalisé non seulement par la recherche biologique de la séro-positivité mais encore par la recherche clinique des facteurs de risque que sont l'homosexualité, la bisexualité, la multiplicité des partenaires, les antécédents de maladie sexuellement transmise, la toxicomanie et la provenance ou le séjour dans un pays d'endémie. Meconnaître cette démarche, expose à des contaminations par un contaminateur encore séro-négatif mais contagieux comme le montre la persistance de contaminations transfusionnelles. Ces dernières auraient presque toujours été évitées par la recherche clinique des facteurs de risque, leur existence éliminant le donneur au même titre qu'une séro-positivité.

Les conditions éthiques du dépistage

Le dépistage du contaminateur est un outil de prévention d'une utilité certaine. Il n'y a donc pas lieu d'être pour ou contre. Mais il convient de définir dans chaque cas, qu'il s'agisse d'une personne ou d'un programme de dépistage d'une population ciblée, les motivations et les objectifs. Quel sera le bénéfice en fonction du coût ? Qui va pratiquer le dépistage ? Pourquoi et comment ? A qui seront donnés les résultats et quel usage en sera fait ?

Dépister est un mot simpliste qui désigne une action complexe, chaque fois que :

- la détection de l'infection, voire la simple recherche des comportements à risque, catégorise la personne quant à ses pratiques sexuelles, son groupe social, sa race, son mode de vie ;

- la révélation de l'infection porte atteinte à l'intégrité corporelle, psychique, sociale, de la personne testée ;

- la banalisation du dépistage, réduit à une prescription systématique, risque de lui faire perdre son utilité préventive d'information et de responsabilisation de la personne.

Le programme spécial de lutte contre le SIDA (SPA) établi par l'OMS au 1er février 1987, après analyse des données fournies par les nations, en réponse aux problèmes complexes posés par le SIDA : dépistage, habitat, soins, éducation, emploi, a conlu que :

- le SIDA peut être prévenu et l'infection par le VIH contrôlée sans violer les droits de l'homme ;

- la prévention de l'infection par le VIH est conditionnée par l'information, l'éducation, le conseil des personnes infectées ;

- aucune mesure d'isolement ou de discrimination envers les personnes infectées n'est justifiée sur le plan de la Santé publique ;

- la Santé publique est mieux protégée en maintenant les personnes infectées dans leur contexte social et en les aidant à assurer leurs responsabilités dans le but de protéger les autres contre l'infection ;

- le dépistage de l'infection par le VIH doit être pratiqué sur les bases d'un consentement libre, après information et conseil, et dans l'assurance d'un secret absolu.

Afin de favoriser la prise de conscience des problèmes posés par la réalisation d'un programme de dépistage, vingt et un experts. épidémiologistes, virologues, sociologues, trois légistes, éthiciens, réunis par l'OMS à Genève en mai 1987, ont envisagé les critères à prendre en compte lors de l'établissement de programmes de dépistages afin que ces programmes soient achevés avec succès et bénéfiques pour la Santé publique.

Information, conseil, consentement et gratuité

• Puisque l'identification des personnes séro-positives n'entraîne une réduction de la transmission de l'infection par le VIH que si elle est corrélée à une modification des comportements, puisque celle-ci ne peut être que volontaire, la politique de prévention la plus efficace semble devoir reposer sur l'encouragement au dépistage librement consenti. Son intérêt réside non seulement dans la connaissance du statut sérologique, mais encore plus dans la consultation préalable dont il fournit l'occasion. Le médecin examine avec le patient les motifs de sa demande, il commente la signification du test, les difficultés de son interprétation ; il explique les modes de transmission et, ce faisant, prodigue les conseils de prévention qui sont à appliquer quels que soient les résultats du test, tant pour ne pas s'exposer à la contamination que pour ne pas exposer ses partenaires. Il précise les modalités des relations sexuelles assurant la sécurité : il recommande le préservatif en précisant les conditions techniques d'une utilisation correcte, conseille la réduction du nombre de partenaires en expliquant que la diminution du risque n'est pas obtenue par une réduction partielle, mais par la monogamie. Cette consultation préalable est un moment privilégié de la politique d'information, d'éducation sanitaire et de responsabilisation des personnes à risque, dont le bénéfice a été démontré dans les populations capables de se prendre en charge.

C'est à ce stade, avant les résultats du test, que les personnes à risque sont les plus réceptives à ces explications, à ces conseils. Ces informations ont alors leur efficacité maximum car elles tendent à prévenir la propre contamination de la personne testée aussi bien que celle des partenaires : intérêt personnel égoïste et sens des responsabilités sont également déterminants.

Ce dialogue, au cours duquel sont abordées les conséquences d'un éventuel résultat positif, permet la pratique du test après consentement de la personne, c'est-à-dire la volonté librement formulée d'une personne dûment informée. S'il est vrai qu'un tel consentement n'est pas demandé par le médecin lors de la prescription d'autres examens complémentaires d'importance majeure pour le consultant, les conséquences personnelles et sociales de la révélation d'une séro-positivité sont telles que le test d'infection par le VIH ne peut être considéré comme "un test de plus". De plus, l'exigence faite au médecin d'obtenir ce consentement, apporte la garantie des données informatives, du dialogue et des conseils indispensables.

La remise des résultats, faite obligatoirement en mains propres, donne lieu à une nouvelle consultation post-dépistage où sont renouvelés les conseils de prévention. Si la personne testée est séro-négative, elle doit savoir qu'elle reste exposée à une séroconversion ultérieure et au risque d'infection, si elle ne modifie pas ses comportements. Si la séropositivité est détectée puis révélée après confirmation par un deuxième test et une autre méthode, la prise en charge de la personne séropositive, ainsi que l'instauration d'un suivi médical régulier, sont facilités par les acquis de la consultation préalable.

Il est regrettable que la gratuité du dépistage ne soit pas assurée dans toutes les circonstances où celui-ci est prescrit par le médecin.

Depuis 1985, la détection des anticorps contre le VIH est assimilée à un acte de biologie coté B70 pour le premier test (123,20 F), B180 pour le test de confirmation (316,80 F) dont 65 % sont remboursés dans le régime général de la Securité sociale. Seuls, certains dispensaires antivénériens désignés, les CISID, et les centres de dépistage anonymes instaurés par la loi n° 87-588 du 30 juillet 1987 (article L.355-23) et le décret n° 88-61 du 18 janvier 1988 assurent une gratuité totale du dépistage volontaire librement consenti. Si bien qu'en dehors de ces centres et quand il est nominatif, le dépistage encouragé est assorti d'une facture de 43,40 F (au minimum, en cas de négativité), y compris lorsque le test est conseillé à une femme consultant pour grossesse dans une maternité publique ou privée.

Le remboursement à 100 % des frais médicaux par l'assurance maladie est réservée aux cas de SIDA avérés depuis le 31 décembre 1986.

• Les dépistages obligatoires imposés à la personne, que ce soit par mesure légale ou administrative, par pratique d'un test nominatif à son insu sur un sérum prélevé à d'autres fins, sont des violations des droits de la personne humaine à disposer d'elle-même.
De telles pratiques porteraient en elles une menace de dégradation des relations de confiance établies entre les personnes à risque et le corps médical ou toute autre structure sociale. Elles conduiraient les personnes à risque à se dérober au dépistage.

De plus, tout dépistage obligatoirement imposé à la personne aura pour conséquence de réduire le médecin au rôle de prescripteur systématique ; rédiger l'ordonnance d'un test est tellement plus facile et plus rapide que d'obtenir le consentement de l'intéressé après un dialogue adapté à chaque consultant, dialogue dont l'objectif majeur reste d'informer et de responsabiliser la personne dans la pratique de sa sexualité, seul élément de prévention à notre disposition.

S'il est souhaitable de recommander la pratique du dépistage dans certaines circonstances où la transmission peut être évitée (femme enceinte), c'est au médecin que devrait être imposée l'obligation de proposer le test. Ce dépistage obligatoirement proposé par le médecin, dont les modalités sont à déterminer, faciliterait le travail du praticien, favoriserait le dialogue nécessaire à l'obtention du consentement de l'intéressé. Il est souvent difficile, même pour un médecin, de questionner sur l'existence de comportements à risque (adultère, sodomie, drogue...) et/ou de s'informer sur des

antécédents que le patient désire oublier plutôt qu'avouer. L'obligation de proposer pourrait contribuer à la prévention de la diffusion de l'infection par le VIH en augmentant la responsabilisation du corps médical dans la politique de prévention.

Secret médical ou anonymat

Étant donnés le caractère sexuellement transmis de l'infection à VIH, sa prédominance chez les homosexuels, les bisexuels, les drogués, et la gravité du pronostic, toute révélation de l'infection par le VIH à l'entourage porte atteinte à la vie privée de la personne. La découverte d'une séro-positivité est souvent révélatrice de modes de vie, de pratiques sexuelles, d'antécédents de la drogue, presque toujours méconnus du conjoint, de la famille, de l'employeur, du groupe social de la personne testée. Celle-ci désire avant tout garder à la fois le secret de son infection et le secret de sa vie privée. Deux moyens sont disponibles pour respecter ce secret : le secret médical et l'anonymat.

LE SECRET MÉDICAL

Le secret médical s'impose à tout médecin ; sa violation constitue une infraction pénale sanctionnée par l'article 378 du Code pénal et une faute déontologique stigmatisée par l'article 11 du Code de déontologie ; si la violation porte préjudice au patient, la responsabilité civile du médecin est engagée. Le domaine du secret médical s'étend à tout ce qui a été confié, vu, entendu ou compris par le médecin et les personnes qui l'assistent dans l'exercice de sa profession ; le secret medical persiste après la mort du patient et doit être respecté dans les publications scientifiques, il est général et absolu, le médecin hospitalier n'a pas le droit d'informer le médecin de famille qu'un de ses patients est séro-positif. Il appartient au médecin d'assurer la protection du secret, en particulier, tout médecin lorsqu'il s'informatise doit adresser une déclaration de fichier nominatif à la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) dont la mission est de "préserver aujourd'hui comme hier le respect de la vie privée et des libertés et équilibrer les droits de l'individu et ceux de la société".

Le strict respect du secret médical face au SIDA et à l'infection par le VIH est impératif en France où une conception très rigoureuse du secret médical est défendue par l'Ordre : il est interdit au médecin, face à un patient séro-positif qui ne se conforme pas aux conseils de prévention vis-à-vis de ses partenaires sexuels, de le dénoncer et de les prévenir.

La seule exception légale au secret médical dans les cas d'infection par le VIH est la déclaration anonyme des cas de SIDA avérés au médecin directeur de la DASS (décret de 1986 base sur l'article L.12 de la Santé publique).

La déclaration des séro-positivités VIH apparaît à certains comme devant être une obligation prioritaire dans le but d'assurer le suivi des séro-positifs et de s'assurer du respect des mesures de prévention auprès des partenaires. Mais il n'est ni utile, ni nécessaire d'organiser une déclaration obligatoire généralisée des séro-positifs pour fournir les informations et les conseils nécessaires à la prévention de la transmission et assurer leur suivi. Les suggestions qu'impliquerait une telle obligation seraient hors de proportion avec son intérêt épidémiologique.

Une loi datant du 31 décembre 1942, article 255 à 262 du Code de la Santé publique, rend obligatoire la déclaration de quatre maladies vénériennes : syphilis, gonococcie, chancre mou et maladie de Nicolas Favre en période de contagiosité. Cette déclaration obligatoire est anonyme mais peut être nominale si la personne se livre à la prostitution et en cas de refus de traitement ; elle est alors assortie de sanctions, hospitalisation d'office, amende et/ou prison. Une obligation d'enquête épidémiologique par le service social spécialisé, sous la responsabilité du médecin-chef de dispensaire ou du

médecin-conseil départemental est prévue à l'article 262. L'application de cette loi est tombée en désuétude pour de multiples raisons :
- ces quatre maladies vénériennes sont facilement et rapidement curables, elles ne sont pas les principales maladies sexuellement transmises dont on connaît aujourd'hui plus d'une vingtaine ;
- les médecins en exercice libéral qui les traitent, ne les déclarent pas ;
- le patient refuse de collaborer à une recherche des chaînes de contamination quand elle a un caractère policier ;
- la prostitution officielle ou reconnue est beaucoup moins importante que la prostitution officieuse.

Il faut bien conclure que les mesures cœrcitives dans le domaine touchant à la vie privée des individus sont inefficaces.
Il n'y a pas de médecin sans confidences, il n'y a pas de confidences sans confiance, il n'y pas de confiance sans secret.

Le 18 février 1988, le Conseil national de l'Ordre des médecins rappelait l'inviolabilité du secret professionnel en dehors des dérogations légales : "Des médecins pourraient eventuellement subir des pressions pour révéler à des tiers l'existence d'une séro-positivité ou d'un "SIDA avéré", toutefois de telles divulgations bafoueraient le droit de chacun au respect de la vie privée et risqueraient de rejeter la personne infectée dans la clandestinité, la dissuadant de tout recours médical. Cela irait à l'encontre de son intérêt et de celui de la Santé publique". Toute obligation de surveillance médicale, qui supposerait plus ou moins une notification, voire la déclaration nominale des séro-positifs, outre son caractère peu éthique, aurait pour conséquence d'inciter les personnes à risque à ne pas se soumettre au test. De plus, seul le respect du secret médical, la confiance, permettent la révélation et le traçage des sujets contacts.
Les expériences passées dans le domaine de la prévention des gonococcies et de la syphilis ont bien montré l'échec de la politique de déclaration obligatoire au niveau de la médecine privée, à moins qu'elle ne soit anonyme et organisée au sein d'un réseau de médecins sentinelles volontaires, ce qui est le fait des centres de dépistage anonymes et gratuits instaurés en 1988.
Le respect du secret professionnel est la condition de la confiance du malade. Le secret professionnel n'est pas un privilège du corps médical mais le droit fondamental du patient.

L'ANONYMAT

Chacun sait que le secret médical est souvent difficile à respecter à l'hôpital ou dans une communauté étroite, et des personnes à risque redoutent de se soumettre à un dépistage dans ces conditions. Une étude comparative du rendement d'un dépistage nominatif avec secret médical et d'un dépistage anonyme avec consultation préalable et questionnaire dans les deux cas, dans un centre hospitalier de l'Orégon, a montré une augmentation de la demande de 50 % en faveur du dépistage anonyme avec la répartition suivante : une augmentation de 125 % pour les homosexuels et bisexuels, 56 % pour les prostituées femmes, 17 % pour les drogués et 32 % pour les divers autres. Deux fois plus de séro-positifs ont été détectés pendant les 31 mois qui ont suivi l'instauration du dépistage anonyme et ces personnes à risque semblent ainsi avoir bénéficié plus tôt des informations et conseils de la consultation préalable au test grâce à l'anonymat.

En France, lorsque le test révélant l'infection par le VIH fut disponible en 1985, les personnes désirant connaître leur statut sérologique se sont d'abord adressées aux centres de transfusion sanguine où leur identité n'était pas vérifiée. Une conséquence néfaste de ces comportements fut un apport de donneurs à risque dont certains, bien que séro-négatifs, étaient recemment infectés et contaminateurs. Afin de fournir une alternative à cette possibilité de dépistage volontaire secret et gratuit aux personnes qui, pour des raisons financières ou psychologiques, ne veulent pas avoir recours à

leur médecin, au laboratoire proche de leur domicile ou à l'hôpital public, des centres de dépistage anonymes et gratuits sont nés d'initiatives privées, dès 1987 à Paris, puis instaurés par l'État dans chaque département. Le premier centre de dépistage anonyme et gratuit ouvert par Médecins du Monde, rue du Jura à Paris, a reçu, de juillet 1987 à septembre 1988, 2 968 personnes désirant se soumettre au test ; 233 soit 8 % se sont révélées séro-positives, 47 % se sont adressées au centre pour l'anonymat et la gratuité, 30 % pour le seul anonymat, 14 % pour la seule gratuité. Mais 20 % des personnes détectées séro-positives ne sont jamais venues chercher le résultat du test. Le dépistage anonyme répond donc à un besoin malgré ses inconvénients : absence de révélation de la séro-positivité et de suivi dans certains cas, impossibilité de rattraper les erreurs en contactant à nouveau le demandeur.
D'autres modalités de dépistage anonyme sont proposées à des fins épidémiologiques : tests pratiqués sur des sérums prélevés à d'autres fins mais décodés de façon telle qu'il soit impossible de remonter à leurs propriétaires. L'expérience du centre d'information et de soins pour l'immuno-déficience humaine (CISI) de Marseille, qui a mis au point une méthode de recueil d'informations médicales garantissant leur totale confidentialité, en transformant de façon irréversible une identité en un code devrait permettre un meilleur recueil des données épidémiologiques .

Garanties de non-discrimination

• Dans tous les pays, le SIDA déclenche des peurs et des réactions de rejet irrationnelles, le premier réflexe étant d'exclure les infectés, les "autres", pour se préserver : la logique instinctive de la personne ayant peur d'être contaminée (elle ou ses descendants dont elle ne peut contrôler les comportements sexuels) est d'identifier le contaminateur pour le supprimer en tant que tel. Lors de sondages, le plus grand nombre considère qu'un séro-positif qui s'autorise une relation sexuelle avec une personne non prévenue de cette séro-positivité, sans la protection d'un préservatif, devrait être considéré comme un criminel et de nombreux médecins ressentent le respect du secret médical face à un partenaire non informé de tels comportements comme une complicité d'homicide. Des cas de refus de soins ont été rapportés et l'Ordre a dû rappeler les règles de déontologie "soigner même lorsque les dangers de contamination ne peuvent être évités" ce qui n'est pas le cas, "soigner tout malade avec la même conscience et le même respect".

Beaucoup de parents n'acceptent pas le compagnonnage d'un séropositif pour leurs enfants à l'école, bien que la grande majorité d'entre eux sachent l'absence de contamination par les voies autres que le sexe ou l'inoculation de sang.

Dans ces réactions dont les manifestations les plus excessives : tatouage des personnes séro-positives, exclusion totale des séro-positifs comme celle des lépreux au Moyen Age, sont acceptées voire souhaitées respectivement par 29 % et 17 % des personnes interrogées dans un sondage aux États-Unis, interviennent les discriminations dues au fait que le SIDA atteint certains groupes sociaux plus que d'autres : homosexuels, drogués, hommes et femmes de couleur. Un sondage a montré que 75 % des personnes compatissent au sort des "sidéens" mais cette proportion tombe à 36 % si le virus a été contracté lors de relations homosexuelles et à 26 % si la cause de la maladie est l'utilisation de seringues contaminées pour injection de drogue. L'association de la mort, du sang et du sexe qui est au cœur du SIDA et de l'infection par le VIH réveille en chacun de nous des réactions inconscientes de stigmatisation des coupables, de châtiment de la permissivité sexuelle, de crainte d'une punition divine, de rejet des impurs.

• Il est à craindre que la prise de conscience, par le plus grand nombre, du fléau représenté par la montée du SIDA dans les cinq ans à venir ne déchaîne une épidémie de discrimination accrue et de violences sociales, populaires et/ou politiques contre

lesquelles les seules armes opposables sont l'analyse objective, la communication de l'information, l'éducation sociale voire des lois anti-discrimination. • Il faut que le plus grand nombre prenne conscience que le SIDA est le problème de tous et non un problème limité à certains groupes sociaux et qu'il appartient à chacun d'entre nous d'éviter de s'exposer ou d'exposer les autres au risque d'infection par le VIH. Le facteur majeur s'opposant au dépistage volontaire et au progrès dans les mesures de Santé publique est la crainte de la discrimination, de la perte du statut social, de la famille, du logement, de l'emploi, de la libre circulation. Toute mesure de discrimination et d'exclusion entretient cette crainte et incite les personnes à risque à ne pas savoir, les personnes infectées à ne pas informer leurs partenaires, à ne pas modifier leurs comportements pour ne pas être reconnues. L'encouragement au dépistage volontaire aurait plus de succès si la révélation de la séro-positivité n'était pas suivie de réactions de rejet des parents, des employeurs, des collectivités publiques.

L'OMS considère que "le respect des droits de l'homme et de la dignité des personnes infectées par le VIH, des sidéens ainsi que des membres des groupes particuliers est indispensable au succès des programmes nationaux de lutte contre le SIDA et de la stratégie mondiale" et demande notamment aux Etats membres :

- de favoriser la compréhension et le soutien à l'égard des personnes infectées par le VIH et des sidéens grâce à des programmes d'information, d'éducation et d'action sociale ;

- de protéger les droits de l'homme et la dignité des personnes infectées par le VIH et des sidéens, ainsi que des membres de groupes particuliers et d'éviter toute action discriminatoire et tout préjugé à leur égard en ce qui concerne la fourniture de services, l'emploi et les voyages ;

- de garantir la confidentialité des épreuves de dépistage du VIH et de promouvoir la mise en place de services consultatifs confidentiels et d'autres services de soutien aux personnes infectées par le VIH et aux "sidéens" ;

- d'inclure dans tout rapport sur les stratégies nationales de lutte contre le SIDA adressé à l'OMS des informations sur les mesures prises pour protéger les droits de l'homme et la dignité des personnes infectées par le VIH et des sidéens".

La lutte contre les discriminations de toute nature est un des éléments de tout programme de lutte contre le SIDA et l'infection par le VIH. Ceux-ci gagneront en efficacité si la législation permet d'éviter toute discrimination car l'information, l'éducation ne suffiront pas à modifier les comportements de discrimination des populations, tout particulièrement, à mesure que le nombre de SIDA augmentera dans leur environnement. Des lois anti-discrimination seront sans doute nécessaires pour créer autour des personnes infectées et des personnes à risque les conditions de sécurité nécessaires à leur survie, à la distribution des soins, à leur prise en charge sociale. Et la justice se devra de distinguer entre les discriminations injustifiées et les décisions légitimes voulues par les répercussions encéphalitiques de l'infection par le VIH et le nécessaire contrôle de la dissémination.

Les dépistages ciblés

Avant intervention

La circulaire du Ministère des Affaires sociales et de l'Emploi du 28 octobre 1987, après avoir rappelé que "la généralisation du test de détection des anticorps anti-VIH à l'ensemble de malades séjournant ou transitant par un établissement sanitaire public ou privé doit être rigoureusement exclue", admettait que le test de dépistage soit pro-

posé “dans des services particuliers, tels que la chirurgie ou la gynécologie obstétrique, ou encore dans les services pratiquant des explorations endoscopiques”.

Cette circulaire laisse donc la place à une interprétation très modulée. De fait, certains chefs de service ont instauré la pratique d'un test à tout hospitalisé en soumettant genéralement cette mesure à l'acceptation préalable du patient. Toutefois, nous avons acquis la certitude que, dans certains cas, les patients peuvent ne pas être avertis, ce qui contrevient à l'une des règles rappelées dans la circulaire du 28 octobre 1987 : informer préalablement le malade et obtenir son libre consentement.

Cette tendance à une pratique généralisée, d'après les quelques contacts pris jusqu'à présent, semble le propre de certains services chirurgicaux exécutant des interventions longues et très sanglantes comme les services de chirurgie cardio-vasculaire ou les services orthopédiques. C'est également le cas de l'obstétrique. Il est vrai que ces situations réunissent le maximum de conditions de contamination transcutanée par blessure par opération ou par lésion tégumentaire antérieure. On devrait remarquer que le risque n'est pas limité à ces spécialités ; l'infirmière pratiquant une simple ponction intraveineuse, la technicienne manipulant les prélèvements dans toute structure médicale, hospitalière ou non, ne sont pas à l'abri d'un tel risque. Ce risque existerait également pour les dentistes.

Toutefois, les données dont on dispose maintenant sont suffisamment concordantes pour permettre de ramener le risque réel à sa juste et modeste proportion. En effet, le nombre de cas de contamination professionnelle par le virus VIH est très faible par rapport à la fréquence des blessures survenant dans le cadre des soins. On en connaissait neuf cas en 1987, il semble que leur nombre soit maintenant légèrement supérieur à dix.

D'autres indications, rassurantes, ont été apportées par des enquêtes prospectives portants sur différentes populations de professionnels de la santé. En particulier, une étude du CDC d'Atlanta portant spécifiquement sur des travailleurs ayant couru un risque précis du fait d'une exposition à du sang ou des liquides contaminés par l'intermédiaire de blessures ou de lesions cutanéo-muqueuses a établi que le danger de contamination était inférieur à 1 % en cas d'inoculation parentérale.

Pour faible qu'il soit, ce risque justifie les précautions largement divulguées dans le système de santé. Ces précautions doivent être appliquées dans tous les cas, du fait de l'impossibilité de connaître en permanence le statut sérologique de tous les patients. Les renforcer encore, lorsqu'on a affaire à des sujets contaminés, peut être accepté si toutefois l'identification de ces sujets n'est pas assortie de mesures qui conduiraient à des circuits spéciaux, ouvrant une voie possible à une discrimination d'autant plus préjudiciable qu'elle porterait l'aval médical.

L'examen prénuptial

Un dépistage pratiqué à l'occasion de l'examen prénuptial a, comme l'examen prénatal, l'intérêt de toucher une vaste population encore jeune. Il a, de plus, l'avantage de concerner aussi bien les hommes que les femmes. Enfin, il se situe, théoriquement tout au moins, à un moment particulièrement opportun permettant en cas de séropositivité de l'un des futurs conjoints, d'éviter la contamination de l'autre et de ne pas prendre le risque d'une grossesse.

On doit remarquer cependant qu'un groupe à risque, celui des homosexuels y échappera par définition, de même qu'une certaine proportion de drogués et précisément les plus marginalisés. Il pourrait toutefois constituer un indicateur précieux de l'extension de l'épidémie dans la population générale jeune hétérosexuelle. On doit cepen-

dant tenir compte de la désaffection croissante dont souffre l'institution du mariage. Le nombre annuel actuel avoisinant 270 000 a baissé de 30 % de 1975 à 1985, avec parallèlement un nombre de naissances hors mariage multiplié par 2,5.

Un dépistage prénuptial imposé ne toucherait donc pas la totalité de la population visée. Il aurait, par ailleurs, certains inconvénients. On s'arrêtera peu au risque d'erreurs susceptibles d'entraîner de fausses imputations de séro-positivité. C'est un risque d'ordre général discuté ci-dessus. On soulignera simplement que les conséquences en sont spécialement graves dans cette situation particulière qui implique, de la part du dépisté séro-positif, la révélation à un tiers, autre que le médecin, de son atteinte par le VIH.

Il est plus difficile de négliger l'argument du coût économique. La pratique des tests sur les futurs conjoints des 270 000 mariages annuels représenterait une dépense de 75 millions de francs. Cette somme, doit être considérée à la lumière :
- du nombre de cas dont elle permettrait le dépistage ;
- du nombre de sujets qu'elle protégerait d'une contamination.
Il n'y a pas, comme on pourrait le penser, égalité entre ces deux nombres.

En ce qui concerne le nombre de cas dépistés, on peut faire une hypothèse haute en adoptant le taux de prévalence révélé dans l'étude des neuf maternités parisiennes, soit 4 %. Sur cette base, on dépisterait environ 2100 cas. Encore, faut-il tenir compte de la proportion des cas déjà connus. Dans l'enquête des maternités, cette proportion est environ 50 % tendant même à croître du fait des multiples possibilités de dépistage offertes maintenant au public. Ainsi le nombre de cas nouvellement décelés dans une hypothèse très haute se ramènerait à environ 1 000 ; nombre certes loin d'être négligeable s'il pouvait entraîner la protection d'un nombre égal de partenaires. On pourrait espérer un tel résultat si l'on en était encore à un état traditionnel et idéal du mariage, marquant le début des relations sexuelles entre les futurs conjoints.

Malheureusement cette situation, d'après les plus récentes enquêtes démographiques, devient de plus en plus rare. Dans une récente publication (*Les nouveaux couples ; nombre, caractéristiques et attitudes*, Population, 1988), Leridon met en évidence que 57 % des mariages conclus en 1980-1985 avaient été précédés d'une période de cohabitation et que la durée moyenne de cette période de cohabitation était proche de deux ans. Ce taux déjà élevé de cohabitation prénuptiale pourrait d'ailleurs augmenter encore si l'on extrapole la courbe qui est partie de 10 % pour les mariages conclus en 1960-1969. Notons qu'il est par ailleurs inégal selon les régions, montant jusqu'à 75 % pour Paris.

Si le dépistage prénuptial a perdu une partie de son intérêt sous l'angle de la protection du conjoint, n'en a-t-il pas encore en tant que dépistage préconceptionnel. Là aussi, il faut tenir compte de l'évolution des mœurs. En 1986, sur 778 000 naissances, 170 000 environ, soit 22 % étaient des naissances hors mariage. Ce taux s'élève à 30 % lorsque l'on considère seulement les premières grossesses. Mais n'est-il pas encore plus élevé dans les groupes dits à risque pour le VIH ? Des données tirées de l'enquête des neuf maternités parisiennes tendraient à le prouver. En effet, parmi les femmes enceintes présentant une sérologie positive (216 cas), 69 % n'étaient pas mariées.

Ainsi l'examen prénuptial a-t-il perdu une grande partie de sa signification et de sa valeur fonctionnelle, du point de vue de la prévention. Eu égard à son coût, et au faible rendement que l'on peut en attendre, l'instauration d'un dépistage obligatoire ne semble pas s'imposer. Certes, on peut faire valoir qu'il aurait au moins autant d'utilité que le dépistage de la syphilis qui reste obligatoire. Mais l'intérêt de cette dernière mesure ne pourrait-elle être remise en cause ? Les Etats-Unis l'ont en grande partie abandonnée en s'appuyant sur des études qui ont démontré, par exemple, que l'examen prénuptial ne révélait que 1 % de tous les cas dépistés.

Les réserves soulevées à l'égard d'un dépistage obligatoire ne doivent pas dissimuler l'intérêt d'un dépistage laissé à l'initiative du médecin, en fonction d'éléments recueillis lors de l'entretien personnel avec le futur conjoint. Si l'on considère le rôle particulièrement important de conseil qu'aura à jouer le médecin en cas de revélation d'une séro-positivité, afin de prévenir un comportement dangereux pour l'autre conjoint, il semble bien que ce soit en dehors d'un cadre obligatoire qu'il puisse être le plus efficace.

La femme enceinte

La grossesse est une situation à propos de laquelle il y a accord général pour admettre la nécessité de connaître l'état sérologique VIH de la femme. Nous en développerons les arguments avant d'examiner l'efficacité des mesures actuelles.

UTILITÉ DE LA CONNAISSANCE DE LA SÉROLOGIE VIH

1) C'est tout d'abord pour la femme elle-même qu'il est important de dépister une sérologie positive et de faire à la suite un bilan immunologique. En effet, si la grossesse ne semble pas faire courir de risques supplémentaires à une femme ne présentant qu'une sérologie positive, elle serait susceptible d'aggraver une évolution en cas de déficit immunitaire marqué.

2) Mais au-delà de la femme, c'est la contamination éventuelle de l'enfant qui est en jeu. Ce risque est encore diversement apprécié dans sa probabilité de survenue (de 20 à 50 % selon les études), avec une évolution spécialement grave et rapide. On sait, par ailleurs, que les probabilités de développer la maladie sont d'autant plus élevées que la femme présente déjà des signes cliniques. Dans ces conditions, il est clair que la femme doit être pleinement informée de ces risques pour l'enfant et le plus tôt possible, afin de prendre une décision quant à la poursuite de la grossesse, décision qui relève pleinement et exclusivement de sa volonté.

3) En cas de poursuite de grossesse, l'enfant doit être pris en charge dès la naissance au plan pédiatrique. Le premier problème est de déterminer s'il a été contaminé, ce qui en l'état actuel des tests, n'est pas d'emblée aisé. En effet, tout enfant de mère séro-positive, est à la naissance séro-positif, puisque les anticorps maternels franchissent le placenta. Dans l'attente de tests directs, c'est l'évolution des anticorps au cours des premiers mois qui permet de prévoir la contamination de l'enfant. Ainsi, la surveillance doit-elle être commencée le plus tôt possible.

4) Il est encore important de connaître la sérologie maternelle pour interdire éventuellement l'allaitement maternel qui, malgré un risque plus faible que la voie transplacentaire, semble néanmoins une voie de contamination possible.

5) Certains obstétriciens font encore valoir que la connaissance plus précise que l'on peut espérer des modalités chronologiques de la contamination transplacentaire pourrait entraîner des décisions obstétricales spécialement adaptées : accouchement prématuré provoqué ou césarienne.

6) L'identification des femmes sérologiques devrait permettre au personnel de prendre des précautions particulières lors de l'ensemble des soins avant et pendant l'accouchement, acte comportant naturellement une effusion de sang et de liquides à risque de contamination.

7) Enfin, on fait valoir que les femmes enceintes représentent une population jeune, en pleine vie sexuelle et que ce groupe aurait une grande valeur de population de "référence", indicative de l'évolution de l'épidémie sérologique. Cet argument mérite discussion. En effet, ce groupe est en ensemble hétérogène, recouvrant de grandes

inégalités de risques selon la localisation géographique et la présence en son sein d'une plus ou moins forte proportion de femmes à risques élevés, en particulier de toxicomanes. D'autre part, le fait que les femmes à risque seront, tout au moins peut-on l'espérer, de plus en plus fréquemment dépistées avant la grossesse, peut les conduire, soit à s'abstenir d'une conception, soit à s'orienter vers un avortement très précoce. Une telle évolution aboutirait, toutes choses égales par ailleurs, à une sous évaluation artificielle du taux de séro-positives, pouvant faussement laisser croire à une stabilisation voire à une régression de l'épidémie sérologique.

LES MESURES ACTUELLES ET LEUR EFFICACITÉ

Une circulaire du Ministère des Affaires sociales et de l'Emploi du 28 octobre 1987 spécifiait que, "dans des services particuliers tels que la chirurgie ou la gynécologie obstetrique..., rien ne s'oppose à ce que le test de dépistage du VIH soit proposé aux malades admis dans le service".

Le 25 mars 1988, une lettre du Ministre délégué auprès du Ministre des Affaires sociales et de l'Emploi chargé de la Santé et de la Famille était encore plus incitative : "le dépistage doit être proposé au moindre doute, après un interrogatoire complet et bien conduit au cours de l'examen prénatal". On notera qu'il n'était pas précisé que ce devait être au premier des trois examens prénatals obligatoires.

Quel a été l'effet de ces recommandations ? C'est l'occasion de souligner combien est insuffisant le recueil d'information. Pour ne parler que des secteurs hospitaliers, on aimerait savoir combien de services de gynécologie-obstétrique ont mis en route un dépistage et selon quelles modalités. Or, on ne dispose d'aucune statistique officielle permettant de donner une réponse précise à cette question essentielle.

On dispose heureusement de deux initiatives médicales qui apportent quelques données chiffrées intéressantes à analyser. C'est tout d'abord une enquête du Professeur Henrion qui a contacté 244 services répartis sur tout le territoire. 213 ont répondu et, parmi eux, 40 (16 %) déclarent proposer systématiquement le dépistage à toutes les femmes enceintes. Il est intéressant de souligner que ces services, très engagés dans le dépistage, sont essentiellement situés dans la région parisienne ou en Provence-Alpes-Côte d'Azur, c'est-à-dire dans les régions à haut risque. Cette enquête pour intéressante qu'elle soit, n'apporte cependant aucune indication sur le taux de refus dans les cas où le dépistage est systématiquement proposé. C'est la deuxième enquête qui fournit, sur ce point, des éléments précis. Il s'agit d'une étude multicentrique portant sur neuf maternités de la région parisienne. Elle est coordonnée par le Centre d'hémiobiologie périnatale de l'hôpital Saint-Antoine, en coopération avec le Laboratoire de virologie de Tours. L'enquête a commencé en février 1987 et elle se poursuit encore, ayant dépassé à l'heure actuelle un effectif de 30 000 femmes. Elle a déjà fait l'objet de deux publications portant respectivement sur les 7 000 premiers cas, puis sur les 15 000 premiers cas. Le taux de refus parmi les femmes venant pour surveillance de grossesse était de 1,6 % dans la première série et de 1 % dans la seconde série ; comme cette dernière incluait l'effectif de la première, on voit que l'on a atteint maintenant un taux intérieur à 1 %. Encore apparaît-il à une analyse plus fine entre les maternités étudiées que les refus sont inégalement répartis. Ces éléments chiffrés recoupent différents contacts personnels pris par les rapporteurs avec des chefs de service de gynécologie obstétrique de la région parisienne ou de Marseille qui déclarent ne plus rencontrer aucun refus depuis qu'est soigneusement expliqué aux femmes l'intérêt du dépistage. Ainsi paraît-il démontré, par l'influence conjuguée de la conviction du corps médical et de l'information des patientes, qu'on peut, sans aucune mesure imposée, répondre à l'impératif d'un dépistage généralisé au cours de la grossesse.

Certes, dans l'exploitation des résultats, une perte même réduite à 1 % peut fausser fortement les interprétations statistiques du fait de la possibilité que les refus cachent

une population à risque spécialement élevé. Toute étude épidémiologique doit répondre à l'impératif d'une étude exhaustive de l'échantillon et ceci a une spéciale importance lorsque la prévalence est faible, ce qui est encore le cas pour la sérologie VIH. On pourrait, pour répondre à cette exigence s'inscrivant dans le cadre de recherches épidémiologiques, discuter de la possibilité de faire pratiquer les tests d'une manière totalement anonyme sur les échantillons de sang des femmes ayant refusé l'examen. C'est la seule mesure supplémentaire par rapport à la situation actuelle que nous nous croyons autorisés à soumettre à discussion, en soulignant bien qu'elle devait être réservée à des opérations de recherche.

Il est cependant une éventualité certainement rare, mais que l'on doit envisager, c'est celle d'un refus de la part d'une femme présentant des signes suspects de SIDA, voire réunissant simplement plusieurs facteurs de risque. Le médecin ne serait-il pas en droit de faire jouer les dispositions réglementaires concernant l'examen prénatal, dispositions qui spécifient "qu'il doit s'attacher à la recherche des facteurs de risques obstétricaux ou médicaux qui peuvent menacer la santé de la mère ou celle de l'enfant". Cet examen doit "comporter le dépistage des états pathologiques susceptibles d'être déterminés ou aggravés par la gestation ou de compromettre l'évolution de celle-ci".

Mots clés

Assurance - Contamination de substance biologique - Déclaration obligatoire - Dépistage obligatoire - Dépistage systématique - Discrimination - Education sanitaire - Emploi - Epidémiologie - Information du malade - Maladie transmissible - Rôle du médecin - Secret médical - Séropositivité HIV - SIDA - Sujet à risque.
Allaitement au sein - Anonymat - Chirurgie - Don du sang - Grossesse - Groupes sociaux - Homosexualité - IVG - Législation sanitaire - Liberté - Mariage - Prostitution - Relation soignant-patient - Responsabilité - Statistique - Toxicomanie - Transmission mère-enfant.

AVIS SUR LE DÉPISTAGE DES TOXICOMANIES DANS L'ENTREPRISE. RAPPORT.

N°15 **16 octobre 1989**

Avis

Le Comité national consultatif d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé a été saisi par Madame Trautmann, en sa qualité de Président de la Mission interministérielle de lutte contre les toxicomanies, d'une demande d'avis sur les aspects éthiques des problèmes posés par la pratique des examens systématiques à l'embauche dans les entreprises et d'examens périodiques pour les postes dits à risque, en vue de détecter l'usage de produits illicites conduisant à la toxicomanie. Etait joint à la demande d'avis un projet de charte élaboré sur l'initiative du laboratoire Syva-bioMérieux par un groupe d'experts lyonnais dans le but de garantir le bon usage du test envisagé.

Après une étude scientifique et juridique de la question posée et audition du Professeur Bourdon, responsable du Laboratoire de biochimie-toxicologie à l'hôpital Fernand-Widal, Président du Comité national d'information sur la drogue, agissant à titre d'expert, le Comité a adopté les conclusions qui suivent.

1. Un enjeu commercial de grande envergure paraît être à l'origine de l'initiative sur laquelle la Mission interministérielle de lutte contre la toxicomanie souhaite être éclairée.

2. La toxicomanie est le résultat de l'usage d'un nombre important de substances, dépassant largement celles qui peuvent être décelées par les examens envisagés dans le cadre de l'initiative dont il s'agit. Or, la toxicomanie doit être considérée sous son angle le plus large. La détection des substances toxicomanogènes est un aspect important de la lutte contre la consommation abusive de ces substances. Elle appelle et justifie une politique d'ensemble.

3. Dans le cadre de chaque entreprise, le médecin du travail doit procéder, lors de l'embauchage et, par la suite de manière périodique, à l'examen de chaque salarié pour vérifier son aptitude à l'emploi auquel il est appelé et qu'il occupe, et si dans l'accomplissement de sa tâche, il peut être à l'origine d'un danger pour lui-même ou pour les autres. Dans l'exercice de cette mission, le médecin du travail doit rechercher notamment, le cas échéant, si le candidat à l'embauche ou le salarié est exposé à un tel danger par l'usage abusif auquel il se livrerait de substances toxiques illicites. Il peut, à cette fin, prescrire tous examens nécessaires au dépistage d'affections de nature à créer un tel danger.

4. Les règles déontologiques de la médecine du travail, comme les principes posés par la jurisprudence de la Cour de cassation et le respect de la liberté individuelle excluent la possibilité de demander à un candidat à l'embauche comme à un salarié en activité des renseignements, ou de lui imposer des examens ou tests, autres que ceux qui présentent un lien direct et nécessaire avec l'emploi auquel il postule ou qu'il occupe. Il est donc juridiquement et éthiquement interdit de procéder à des examens

ou tests systématiques lors de toute embauche ou de tout examen périodique, sans distinction suivant les emplois postulés ou occupés par les salariés.

5. En revanche, il existe ou il peut exister dans certaines entreprises, des activités pour lesquelles l'usage de drogue peut créer des risques, soit pour ceux qui exercent ces activités, soit pour d'autres salariés de l'entreprise, soit pour des tiers. Il est normal et souhaitable que les candidats à des emplois relevant de ces activités et les salariés occupant ces emplois fassent l'objet d'examens systématiques tendant à déceler l'usage de drogues de nature à justifier l'inaptitude des intéressés à l'emploi postulé ou exercé. Dans cette mesure, et dans cette mesure seulement, le recours systématique aux tests et examens en cause est justifié.

La liste des emplois dont il s'agit doit être établie, pour chaque entreprise, par une autorité publique après avis de l'employeur, des représentants du personnel, du médecin du travail, et, le cas échéant, d'un Comité d'éthique, dans le cadre de directives générales fixées par le Conseil supérieur de prévention des risques professionnels.

6. L'intéressé doit toujours être averti individuellement du test auquel il est soumis et qui ne saurait être effectué à son insu. L'on ne saurait se satisfaire de l'insertion dans le règlement intérieur de l'entreprise d'une disposition prévoyant le dépistage.

7. Conformément aux principes régissant la profession médicale et aux règles propres à la médecine du travail, les résultats des dépistages sont soumis au secret médical. Le médecin du travail doit se borner à faire connaître l'aptitude ou l'inaptitude partielle ou totale du candidat à l'embauche ou du salarié. Il ne doit, en aucun cas, révéler, même à l'employeur, un renseignement confidentiel tel que le diagnostic, la nature ou l'origine de l'inaptitude. Il ne saurait, en aucun cas, révéler une toxicomanie comme telle.

Rapport scientifique

Madame Catherine Trautman, Présidente de la Mission interministérielle de lutte contre les toxicomanies, sollicite l'avis du Comité consultatif national d'éthique sur ce projet qui lui a été soumis par le laboratoire Syva-bioMérieux. Il concerne un moyen de dépistage urinaire des toxicomanes, proposé, je cite, " aux entreprises soucieuses de se préserver des risques générés par l'usage des drogues (substances illicites)" . La charte a été élaborée à la demande de Syva-bioMérieux par un groupe d'experts lyonnais dans le but de garantir le bon usage de ce test au sein de chaque entreprise.

Dans l'introduction de cette charte, on peut lire que " les réflexions du groupe d'experts se sont structurées autour de quatre idées directrices :
- le souci d'un climat de franchise et de transparence ;
- la volonté de respecter la déontologie et les règles professionnelles de l'exercice de la médecine du travail ;
- la rigueur de la démarche ;
- l'exigence du respect de la liberté individuelle des salariés de l'entreprise

Cependant, un certain nombre de points concernant l'initiative de ce laboratoire et le texte de la charte doivent être soulignés et notamment :
- la forte probabilité d'un enjeu commercial de grande envergure à l'origine de cette démarche ;
- l'absence de précisions sur la composition du groupe d'experts responsable de la formulation de cette charte ;
- l'absence totale de données scientifiques sur le test de dépistage ;
- le caractère très flou de désignation des entreprises et des sujets à risques ;
- la gravité de ce problème dans le contexte de la liberté du travail, et le danger de

l'extension possible de telles mesures de dépistage (et donc de discrimination et d'exclusion) à d'autres groupes que celui des toxicomanes.

En contrepartie, le développement sans cesse croissant de la toxicomanie, les risques qu'elle fait encourir à l'individu, son entourage et la société, joints aux difficultés de mettre au point des mesures efficaces de prévention doivent être également considérés.

Cet ensemble de raisons m'ont conduite :
1. à demander un complément d'informations au Directeur scientifique du laboratoire Syva-bioMérieux ;
2. à demander l'avis d'un expert scientifique. Le Professeur Bourdon, responsable du Laboratoire de biochimie-toxicologie à l'hôpital Fernand-Widal, Président du Comité national d'information sur la drogue a bien voulu accepter de servir d'expert à ce dossier.

Cette double démarche m'a permis de réunir les informations qui suivent.
1. Il existe bien un enjeu commercial considérable dans cette proposition de dépistage. A titre d'exemple, aux USA où ce test est appliqué dans de nombreuses entreprises (60 à 70 %), chez les fonctionnaires, dans l'armée, etc., le marché total est de 100 millions de dollars dont 60 pour Syva-bioMérieux. En France, l'estimation du marché serait de 0,5 million de dollars, soit plus de 3 millions de francs en première estimation. Chaque test rapporte 40 F au laboratoire et est facturé 170 F à Fernand-Widal. De plus, et selon le Pr Bourdon, d'autres laboratoires et, en particulier, Abott et Dupont de Nemours souhaitent également investir dans ce marché potentiel en France. Enfin, il faut savoir que, dans la CEE, des pays tels que la RFA, l'Espagne ou l'Italie ont adopté la même politique de dépistage systématique dans les entreprises que ne l'ont fait les USA.

2. La composition du groupe d'experts à l'origine de la charte m'a été fournie.

3. Comme le fait remarquer Madame Trautman, la définition des postes à risques est floue et je confirme qu'elle le demeure dans l'esprit du laboratoire. On peut lire dans la charte qu'est considéré comme à risques “ tout poste de travail faisant courir un danger particulier au salarié qui y est affecté, à ses collègues de travail, à la collectivité “ ; et, plus loin : “ C'est à l'entreprise de le décider et (...) la définition, ainsi que la liste des postes à risques, doivent figurer dans le règlement intérieur de l'entreprise ou une annexe de celui-ci “, etc. Le professeur Bourdon partage l'avis que cette liste de postes à risques devrait être établie par le Ministère du Travail.

4. La charte prévoit que le contrôle médical du dépistage sera parfaitement garanti et ceci pour toutes les étapes : information, pratique du test, résultat avec devoir de secret médical, puis prise en charge avec proposition de désintoxication et, si celle-ci est fructueuse, reclassement professionnel dans un autre poste de l'entreprise.

5. Sur le plan scientifique, le test de dépistage est une méthode immuno-enzymatique d'une grande sensibilité qui permet le dépistage de la cannabis, de la cocaine, des benzodiazépines, des amphétamines et bien sûr des drogues dites « dures » dérivées des opiacés (avec cependant quelques réserves : voir ci-dessous) ; mais également bien d'autres drogues utilisées en thérapeutique, tels que les antidépresseurs tricycliques, les analgésiques, les barbituriques, la phencyclidine, ou tout simplement l'alcool. La notion de positivité dépend d'un étalonnage dont le seuil est défini selon les effets toxiques propres à chaque drogue. Tout résultat positif implique obligatoirement un contrôle par spectographie de masse, ce qui a l'avantage de limiter les centres ou ce contrôle peut être réalisé. Actuellement, ce test est utilisé en toxicologie d'urgence pour identifier le type d'intoxication ; dans les centres de cure de désintoxication pour s'assurer du sevrage ; et enfin dans quelques entreprises. Air France est la première qui ait employé ce test à titre systématique, aussi bien pour le personnel volant que pour le personnel au sol, et ceci depuis trois ans et demi. A l'embauche, on a dénombré dix cas positifs par an. En juin 1986, un examen par surprise du personnel

au sol a décelé une positivité dans 18 % des cas, et aussi chez un pilote. D'autres entreprises, et notamment la SNCF, la RATP, EDF-GDF, ont également le désir d'instaurer ou ont déjà entrepris l'utilisation de ce test de dépistage.

6. Concernant la nature des drogues, il faut savoir que :

• le cannabis est en considérable expansion, principalement chez les 15-20 ans et dans les classes sociales défavorisées, avec une hétérogénéité importante et deux foyers majeurs, la région parisienne et la région marseillaise. Dans certaines écoles parisiennes, 50 à 70 % des élèves en prennent, au moins occasionnellement. Le nombre total d'usagers en France serait voisin de un million. Le principal problème est que cette drogue, considérée à tort comme une drogue douce, est trop souvent inductrice d'une marginalité sociale qui peut conduire, entre autres, aux drogues dures ;

• les opiacés sont réservés à des classes sociales plus favorisées. En huit ans, le nombre d'usagers est passé de 40/50 000 à 250 000. Mais le problème majeur du dépistage des opiacés est qu'ils sont très rapidement métabolisés et que l'anticorps utilisé dans les méthodes immuno-enzymatiques de "screening" n'est pas capable de différencier la morphine, la codéine, la codéthyline et la pholcodine, et autrement dit de distinguer entre une prise de morphine et l'ingestion d'un sirop pour la toux ;

• enfin, la cocaïnomanie est très bien contrôlée par les usagers qui sont d'une classe sociale privilégiée, cultivée, et qui sait parfaitement " naviguer" dans sa toxicomanie. Son dépistage urinaire est fiable, ne pose pas les mêmes problèmes que la morphine. La véritable menace a récemment été apportée par le développement d'une mixture de cocaïne et de bicarbonate, très simple à préparer, et qui donne une poudre sèche et craquante (d'ou le nom de "crac" qui lui est donnée). Cette poudre déposée sur une banale cigarette offre son paradis artificiel dès la première bouffée. Le coût journalier de cette toxicomanie est de 80 F contre 100 000 F pour l'équivalent en cocaïne, et ceci explique son développement considérable aux USA. Selon le professeur Bourdon, notre pays en est encore protégé ; mais pour combien de temps ?

7. Au point de vue clinique, les troubles de la vigilance et l'agressivité (auto-agressivité ou agressivité à l'égard d'autrui) sont les symptômes les plus redoutables de la toxicomanie et sont à l'origine des démarches déjà engagées pour certaines entreprises en vue de son dépistage. Concernant les drogues dites douces, il faut savoir que cette appellation est entièrement erronée. La consommation occasionnelle de cannabis ou de cocaïne peut causer une psychose passagère accompagnée d'anxiété intense, de panique et de dépression. Les effets sur l'usager comprennent la confusion mentale, la réduction de la concentration, la difficulté à former des concepts et, à court terme, la diminution de la mémoire. On note aussi une fausse impression de calme et de bien-être, la pensée " magique ", la perte de motivation et des troubles du moi qui conduisent à l'idéation paranoïaque hallucinatoire.

En conclusion de cet exposé, un peu long et sûrement incomplet, mais que j'ai estimé nécessaire, en raison de la gravité du problème posé, je souhaiterais proposer que ce problème du dépistage urinaire de la toxicomanie soit présenté à nouveau au CCNE, sous une autre forme que cette charte et par le Professeur Bourdon lui-même. En effet, son approche est, du fait de sa très grande expérience et du caractère désintéressé de ses travaux, la seule qui, à mon sens, saura dégager les limites d'applications de ce dépistage, et les retombées qu'il pourrait avoir dans la prévention du fléau de la toxicomanie, et ainsi pourra aider à formuler l'avis éthique qui nous est demandé.

Béatrice Descamps-Latscha

Rapport éthique

L'excellent rapport scientifique précédent définit parfaitement les données du problème. Sur le plan éthique et juridique, deux questions se posent :
• en premier lieu, peut-on admettre que tout candidat à un emploi quelconque dans une entreprise puisse être systématiquement soumis à un test de recherche de toxicomanie ?
• en second lieu, y a-t-il des emplois pour lesquels l'usage de drogue présente un risque particulier justifiant la mise en œuvre de tests de dépistage ?

1. La réponse à la première question, qui préoccupe tout particulièrement les services compétents du Ministère du Travail, est commandée par des considérations voisines de celles qui ont amené le Comité d'éthique à se prononcer à propos de la séropositivité au VIH. A l'égard de cette séropositivité, il a été affirmé qu'aucune discrimination n'était admissible à l'encontre des personnes séropositives lors de leur embauche. De là, l'interdiction d'un examen systématique à l'embauchage de tous les salariés, quel que soit l'emploi auquel ceux-ci seraient appelés.

La même solution s'impose au regard de la toxicomanie.

Le principe posé par la jurisprudence de la Cour de cassation, en particulier par un arrêt de principe de la Chambre sociale en date du 17 octobre 1973, est qu'un employeur ne peut demander à un candidat- par entretiens, questionnaires, tests divers- que des renseignements présentant un lien direct et nécessaire avec l'emploi auquel il postule. Il ne lui appartient donc pas de rechercher, à ce titre, des informations sur l'état de santé du candidat dont le retentissement éventuel ne peut s'apprécier que dans le cadre de l'aptitude au poste qui lui serait confié.

Tout salarié fait l'objet d'un examen médical avant l'embauchage. Cet examen a pour but, d'abord, de rechercher si le salarié n'est pas atteint d'une affection dangereuse pour l'entourage. Il a également pour but de s'assurer que le salarié est médicalement apte au poste de travail auquel il est envisagé de l'affecter. Le médecin du travail peut prescrire des examens complémentaires nécessaires au dépistage des affections comportant une contre-indication à ce poste de travail. L'usage de drogue n'est assimilé a une affection que dans le cas de toxicodépendance lourde. Une investigation biologique, à l'initiative du médecin du travail, n'est concevable que dans les cas exceptionnels ou les contraintes spécifiques du poste seraient telles qu'un usage de drogue puisse constituer un motif d'inaptitude.

La fiche d'aptitude, établie par le médecin du travail à l'issue de chaque examen médical, ne doit mentionner que l'aptitude ou l'inaptitude partielle ou totale du candidat ou du salarié. Elle ne doit comporter aucun renseignement confidentiel tel que le diagnostic, la nature ou l'origine de l'inaptitude. Elle ne saurait donc révéler une toxicomanie comme telle.

Ces considérations juridiques s'ajoutent aux considérations éthiques pour conduire à l'interdiction générale de dépistage systématique portant sur tous les candidats à l'embauchage en ce qui concerne l'usage de drogue.

2. Il demeure que, pour certains emplois, la recherche de l'aptitude ou de l'inaptitude peut être justifiée par les risques que l'usage de drogue peut présenter dans l'exercice de l'activité envisagée. Dans ces cas, et dans ces cas seulement, le dépistage est justifié et peut être imposé.

Toutefois :
a) l'intéressé doit être averti du test auquel il est soumis et qui ne saurait en aucun cas être effectué à son insu. L'on ne saurait, à cet égard, se satisfaire de l'insertion dans le

règlement intérieur de l'entreprise d'une disposition prévoyant ce dépistage. L'intéressé doit être avisé individuellement du test auquel il est soumis ;
b) il est indispensable que soient déterminés avec précision les emplois présentant des risques tels que le dépistage doive s'imposer. Il ne saurait appartenir à l'employeur de décider unilatéralement et de son propre chef quels sont les emplois remplissant cette condition.
Il doit appartenir aux services du Ministère du Travail, et en particulier au Conseil supérieur de prévention des risques professionnels, d'arrêter éventuellement, après avis d'un Comité d'éthique, la liste des emplois dont il s'agit.

Pierre Laroque

Mots clés

Dépistage - Entreprise - Industrie pharmaceutique - Médecine du travail - Profit - Toxicomanie.
Déontologie professionnelle - Discrimination - Emploi - Groupes sociaux - Information du malade - Secret médical - Sevrage.

Avis sur les greffes de cellules nerveuses dans le traitement de la maladie de Parkinson. Rapport.

N°16 16 octobre 1989

Avis

Les problèmes éthiques sont de deux ordres :
1. Les uns liés à l'état actuel des connaissances ;
2. Les autres au recours à des embryons.

Problèmes liés à l'état actuel des connaissances

Le Comité a été informé des résultats de ces greffes, pratiquées dans plusieurs pays étrangers depuis quelques années. Sauf rares exceptions (non confirmées), ces greffes n'ont entraîné que des améliorations minimes, généralement transitoires, et de surcroît chez une minorité de parkinsoniens seulement. Ces améliorations sont disproportionnées avec le danger que les interventions chirurgicales nécessitées par les transplantations font courir aux malades (fréquentes complications post-opératoires graves ; décès).

C'est pourquoi le Comité recommande que, pour le moment tout au moins, ces tentatives thérapeutiques ne soient pas entreprises en France. Il lui paraît, en effet, qu'il est indispensable de connaître les résultats des recherches actuellement poursuivies, notamment chez les primates, pour savoir si de telles interventions à risque sont éthiquement acceptables. Ces recherches portent sur la nature des éléments à greffer (fragments de médullo-surrénale, tissu mésencéphalique de fœtus humains ou éventuellement cellules dopaminergiques en culture), sur la biologie des greffes et sur les effets à long terme des différents types de greffes dans le parkinsonisme expérimental.

Problèmes liés au recours à des embryons

Au sujet de l'éventuel recours à des tissus d'embryons humains, le Comité rappelle que dans un avis précédent (1984) il avait recommandé que l'utilisation de ces tissus à des fins thérapeutiques soit exceptionnelle afin d'éviter qu'elle ne constitue une pression en faveur de l'avortement. Cette recommandation reste valable, d'autant que l'expérimentation animale a montré que les neurones embryonnaires, pour pouvoir s'insérer dans les structures nerveuses de l'hôte, doivent être greffés à un stade déterminé de leur développement, ce qui pourrait entraîner des avortements planifiés.

La région du système nerveux central d'embryons humains, utilisée pour ces transplantations, ne contient que très peu de cellules dopaminergiques. Il n'est donc pas

sûr que le recours à des greffons si pauvres en éléments potentiellement bénéfiques pour les parkinsoniens, constitue la solution technique qui offre les plus grandes chances de succès. Des implantations portant seulement sur des cellules dopaminergiques devraient être plus efficaces, et c'est pourquoi l'on envisage de préparer des cultures de ces cellules.

Dans la double éventualité où les difficultés techniques de préparation de ces cultures seraient surmontées et où la greffe de ces cellules entraînerait une amélioration appréciable et durable du parkinsonisme expérimental chez les primates, les objections d'ordre éthique mentionnées ci-dessus perdraient de leur pertinence. De toute manière, un fœtus ne pourrait être utilisé comme source de cellules dopaminergiques que dans les limites des recommandations faites par le Comité dans son avis de 1984.

Rapport

Depuis une quinzaine d'années, de nombreuses expériences de transplantation de cellules nerveuses embryonnaires sont pratiquées dans diverses régions du système nerveux central (SNC) d'animaux adultes, presque toujours des rongeurs. Elles montrent que les greffons ne se comportent pas comme des corps étrangers, mais peuvent s'insérer dans les réseaux nerveux de l'hôte. Chez des animaux dont certaines régions du SNC ont été lésées, ces greffons parviennent à compenser des déficits fonctionnels. Des restaurations anatomiques complètes ont même été obtenues chez des animaux dépourvus, par défaut génétique, d'un type particulier de neurones ou de gaines de myéline qui entourent certaines fibres nerveuses.

Il existe des différences considérables entre ces modèles expérimentaux et les affections dégénératives du SNC de l'homme, notamment la maladie de Parkinson. Néanmoins, certaines expériences ont conduit à pratiquer des greffes de neurones (ou de cellules neurosécrétoires) chez des malades atteints par cette affection pour tenter d'améliorer leur condition.

Cet exposé comportera trois parties :
1. description de quelques expériences de greffes chez l'animal (rongeurs) ;
2. bilan des effets thérapeutiques de greffes dans la maladie de Parkinson ;
3. problèmes d'éthique concernant l'opportunité de pratiquer en France des greffes chez les parkinsoniens.

Description de quelques expériences de greffes chez l'animal

Quelques remarques préliminaires :
a) La grande majorité des transplantations de tissus nerveux a porté sur des neurones dont l'activité "module" celle de larges populations de neurones dits "intégrateurs". Ceux-ci font partie de structures qui traitent des informations spécifiques (par exemple, neurones des voies sensorielles qui aboutissent au cortex cérébral, neurones des formations sous-corticales qui participent à l'élaboration des signaux de commande de l'appareil locomoteur). Les neurones modulateurs qui sont situés dans le mésencéphale sont essentiellement des neurones aminergiques (dopaminergiques, noradrénergiques, sérotoninergiques) et cholinergiques. De nombreuses affections neurologiques et psychiatriques résultent de leur dysfonctionnement ou de leur dégénérescence.
b) Les greffes neuronales ne se développent dans le SNC des animaux receveurs que

si neurones greffés et neurones des formations cérébrales où sont effectuées les transplantations sont appariés.
c) Les réactions de rejet des greffes dans le SNC sont faibles et relativement bien contrôlables parce que les cellules immunocompétentes circulantes, macrophages et lymphocytes, ne pénètrent qu'en très petit nombre dans le SNC. Néanmoins, ces réactions existent, probablement parce que certaines cellules gliales ont des propriétés d'immunocompétence ; à terme, elles sont susceptibles de compromettre la survie des greffons.

A. Greffes suivies de récupérations fonctionnelles

• La transplantation, chez le rat, de cellules dopaminergiques embryonnaires dans les corps striés, privés d'une partie de leurs afférences dopaminergiques par section d'une voie nigrostriée, fait disparaître les troubles moteurs et posturaux consécutifs à cette section (Björklund).
• Chez des rats paraplégiques, après section transversale de la moelle épinière dans sa partie thoracique basse, la greffe de neurones noradrénergiques embryonnaires dans la moelle sous-jacente fait réapparaître des réactions locomotrices, et celle de neurones sérotoninergiques des réactions vésicales et génitales (Privat).
• Les déficits de mémorisation et d'apprentissage observés après section des fibres cholinergiques septohippocampiques sont réduits après transplantation de neurones embryonnaires cholinergiques dans l'hippocampe (Gage).
• La greffe de neurones hypothalamiques dans l'éminence médiane rétablit la fécondité de souris stériles par absence de gonadolibérines hypothalamiques d'origine génétique.

B. Greffes conduisant à des restaurations anatomiques

• Par défaut génétique, les cellules de Purkinje (neurones situés dans le cortex du cervelet) d'une certaine souche de souris dégénèrent complètement après la naissance, ce qui entraîne une ataxie locomotrice. Chez ces souris, la greffe de cellules cérebelleuses embryonnaires est suivie de leur migration dans le cortex cerébelleux, de leur maturation complète et de la reconstitution de circuits interneuronaux spécifiques ayant des synapses fonctionnelles (Sotelo, Crepel).
• Chez des souris dont la gaine de myéline de certaines fibres nerveuses est anormale ou même absente, soit par défaut génétique, soit après administration de lysolécithine, les gaines de myéline sont reconstituées après transplantation de tissus embryonnaires ou de cellules gliales (oligodendrocytes) en culture (Gumpel, N. Bauman). Des greffes de tissus provenant du système nerveux périphérique ont également été pratiquées, par exemple greffe de nerf sciatique favorisant la repousse de fibres nerveuses d'un nerf optique sectionné (Aguayo). Des greffes de cellules musculaires embryonnaires, faites dans des muscles striés lésés, sont capables de reconstituer des fibres musculaires normales (Fardeau).

Bilan des effets thérapeutiques de greffes dans la maladie de Parkinson

A ma connaissance, jusqu'à maintenant, des greffes n'ont été pratiquées chez des parkinsoniens que dans certains pays étrangers. Dans la grande majorité des cas (sans doute quelques centaines), on a cherché à compenser le déficit en dopamine des corps striés résultant de la dégénérescence de neurones nigrostriés (neurones situés dans la substance noire qui innervent les corps striés) par la transplantation dans les corps striés de fragments de médullo-surrénale prélevés sur les patients eux-mêmes. Ce n'est que dans un petit nombre de cas (quelques dizaines), que des cellules embryonnaires dopaminergiques provenant du mésencéphale de foetus humains

ont été greffées. La transplantation de fragments de médullo-surrénale a été beaucoup plus souvent pratiquée parce que ces autogreffes n'entraînent pas de réactions de rejet et aussi parce qu'elles ne posent pas de problèmes d'éthique aussi graves que ceux que pose le recours à des tissus de fœtus humains.

Les cellules chromaffines de la médullo-surrénale, quand elles sont activées par les neurones préganglionnaires qui les innervent, libèrent de la noradrénaline et en quantité variable suivant les espèces, de l'adrénaline. Ces amines, par voie sanguine, agissent sur un très grand nombre d'organes. Les cellules chromaffines sont potentiellement susceptibles de libérer, en très faibles quantités, de la dopamine, précurseur de la noradrénaline. L'hypothèse (peut-être un peu simpliste et qui n'a pas été soumise à une expérimentation préalable), était que des cellules chromaffines greffées dans les corps striés de parkinsoniens libéreraient assez de dopamine, même en l'absence de toute innervation afférente. Le recours à ces cellules pouvait se justifier par le fait que les troubles moteurs et posturaux observés, chez le rat, après section des neurones nigrostriés d'un seul coté, sont assez bien corrigés par la transplantation de fragments de médullo-surrénale dans les corps striés.

Les premières greffes furent faites en Suède en 1982 (Backlund, Björklund et Olson) sur quatre patients. Parkinsoniens depuis plusieurs années, ils présentaient des périodes *on* et des périodes *off*, c'est-à-dire des périodes au cours de l'état de veille, pendant lesquelles les médications antiparkinsonniennes (principalement L-DOPA) sont respectivement efficaces et inefficaces. Les sites d'implantation étaient la tête du noyau caudé (deux cas) et le putamen (deux cas). Les améliorations observées furent très modestes : augmentation, pendant quelques semaines, de la durée des périodes *on* et possibilité de diminuer pendant quelques temps les doses de L-DOPA ; ces résultats passèrent inaperçus du grand public.

Ce fut la publication, en 1987, dans le *New England Journal of Medicine*, d'observations faites au Mexique par 1. Madrazo et coll., qui éveilla un intérêt considérable chez les neurologues et suscita de grands espoirs chez les parkinsoniens. Il était en effet rapporté dans cet article que deux parkinsoniens traités par transplantation de fragments d'une de leurs médullo-surrénales dans le noyau caudé droit avaient présenté une nette amélioration clinique quelques jours seulement après la greffe ; cette amélioration progressa rapidement de sorte que la rigidité et l'akinésie avaient presque disparu quelques mois après l'intervention et que le tremblement avait considérablement diminué.

On tenta d'expliquer la discordance entre les résultats des équipes suédoise et mexicaine par les différences d'âge entre malades (beaucoup plus jeunes au Mexique qu'en Suède) et de technique opératoire (en Suède, injection stéréotaxique dans le striatum de suspension de cellules ; au Mexique microchirurgie "à ciel ouvert" permettant d'insérer des fragments de médullo-surrénale dans une cavité de la tête du noyau caudé, de sorte que le greffon était au contact du liquide céphalo-rachidien intraventriculaire).

L'annonce d'un traitement efficace de la maladie de Parkinson par greffes -très largement relayée par les médias- suscita un grand espoir chez les parkinsoniens qui souvent insistèrent eux-mêmes pour être opérés. C'est ainsi que de nombreuses équipes chirurgicales, notamment aux Etats-Unis, en Grande-Bretagne, en Chine, en Espagne, en Italie et à Cuba, se mirent à pratiquer des autogreffes médullo-surrénaliennes à l'instar des chirurgiens mexicains. Malheureusement, les résultats spectaculaires rapportés par ces neurochirurgiens ne furent pas confirmés et la déception succéda rapidement aux espérances initiales.
Le bilan, fondé sur une cinquantaine de cas, fait au cours du dernier congrès international sur la maladie de Parkinson, (Jérusalem, 1988) est mauvais : chez un tiers seulement des malades opérés, un allongement des phases *on*, accompagné parfois d'une légère diminution de la quantité de L-DOPA administrée, a été observé, mais ces

effets bénéfiques n'ont généralement pas persisté au-delà de quelques mois ; les deux tiers des malades n'ont présenté aucune amélioration. Par contre, ces interventions ont entraîné d'assez nombreuses complications postopératoires (cérébrovasculaires, pulmonaires, abdominales, neurologiques telles que dyskinésie et confusion mentale) ainsi que quelques décès.

Tout récemment (1989), les résultats d'une étude faite dans plusieurs centres nord-américains sur 19 parkinsoniens (Goetz et coll.) traités par greffes médullo-surrénaliennes viennent d'être publiés. Ces groupes de neurochirurgiens et de spécialistes de la maladie de Parkinson s'étaient explicitement donné comme but de comparer leurs résultats aux premiers résultats de l'équipe mexicaine, en utilisant une technique opératoire identique. Les malades opérés étaient des parkinsoniens de tous âges, dont quelques-uns âgés de moins de quarante ans. Un allongement significatif des périodes *on* a été observé mais les doses de médicaments antiparkinsoniens n'ont pu être diminuées. L'activité motrice au cours des périodes *on* n'a pas présenté d'amélioration significative ; toutefois les mouvements choréiques étaient atténués. Ces auteurs, tout en estimant leurs résultats encourageants, concluent qu'ils sont quantitativement très différents de ceux rapportés par l'équipe de Madrazo, car ils n'ont pas constaté " d'excellentes améliorations de la plupart des signes cliniques"... Dans cette série opératoire, il y eut aussi un nombre assez élevé de complications postopératoires et un décès.

L'examen *postmortem* de cerveaux de parkinsoniens greffés a montré que les greffons de médullosurrénale sont le plus souvent atrophiés et sclérosés en totalité, incapables par conséquent d'exercer sur le striatum l'effet dopaminergique escompté. Dans quelques cas, un bourgeonnement de collatérales axonales a été observé au voisinage du greffon. Si ce bourgeonnement se produit à partir de fibres nigrostriées encore intactes et en supposant, en outre, qu'il s'accompagne d'une libération accrue de dopamine par chacune de ces fibres, on pourrait lui attribuer les légères améliorations constatées. Il faudrait aussi savoir si ce bourgeonnement résulte d'une action trophique liée spécifiquement à la nature du greffon.

Les résultats des transplantations de tissus embryonnaires de fœtus humains, prélevés dans la partie ventrale du mésencéphale qui renferme les corps cellulaires des neurones nigrostriés, n'ont pas été publiés *in extenso,* à ma connaissance ; mais les quelques informations préliminaires dont on dispose ne diffèrent guère de celles qui concernent les autogreffes surrénaliennes. Il convient néanmoins d'attendre plus longtemps pour apprécier leur action, au cas ou une réinnervation des neurones striés se développerait à plus longue échéance.

En l'état actuel des choses, une grande prudence à l'égard des greffes de médullo-surrénales ou de tissus embryonnaires paraît donc s'imposer, d'autant plus que l'on sait que l'état de certains parkinsoniens peut spontanément s'améliorer pendant des périodes plus ou moins longues et que des effets de type placebo sont toujours difficiles à exclure.

Problèmes d'éthique concernant l'opportunité de pratiquer en France des greffes chez les parkinsoniens

A ma connaissance, il ne semble pas que des greffes intracérébrales aient été pratiquées, en France, chez des parkinsoniens, l'attitude réservée des biologistes et cliniciens français, spécialistes du système nigrostrié, n'étant sans doute pas étrangère à cet état de fait.

C'est pourquoi il me semble que deux questions pourraient être soumises au Comité national d'éthique : l'une qui demande une réponse rapide, l'autre qui n'a peut-être pas la même urgence.

1. Dans l'immédiat, et bien qu'on n'ait pas demandé son avis au Comité sur cette question, ne conviendrait-il pas que le Comité -si cela n'excède pas sa compétence- recommande que des tentatives thérapeutiques de Parkinson par greffes ne soient pas entreprises, pour le moment au moins, dans notre pays? En effet, si l'on met en balance les risques postopératoires sérieux que font courir aux malades ces interventions avec leur bénéfice aléatoire, faible et généralement transitoire, on ne peut que partager l'opinion de la plupart des équipes médico-chirurgicales étrangères qui ont déjà l'expérience de ces greffes, à savoir qu'il ne convient pas, en l'état actuel de nos connaissances sur la biologie des greffes, de poursuivre ces tentatives thérapeutiques.

Cette attitude ne signifie nullement que les greffes de cellules nerveuses embryonnaires n'ont aucun avenir dans le traitement de la maladie de Parkinson, (ou d'autres affections du système nerveux), mais seulement qu'il est, actuellement, contraire à l'intérêt des malades de pratiquer des greffes de médullo-surrénales ou de tissu mésencéphalique embryonnaire.

Les résultats de recherches expérimentales pratiquées chez l'animal sur la biologie des greffes, afin de déterminer leur survie, leur mode d'action (direct ou indirect, spécifique ou non spécifique), leur capacité restauratrice, devront être connus avant que ces tentatives thérapeutiques soient éventuellement entreprises ou reprises. De telles recherches sont possibles, notamment en étudiant les effets de longue durée de greffes dans le parkinsonisme expérimental de primates, consécutif à la destruction des neurones dopaminergiques nigrostriés par une substance neurotoxique, la méthylphényltétra-hydropyridine (MPTP). Les premières observations sont encourageantes (Redmont et Roth), mais des observations de longue durée sont indispensables.

2. Si des recherches de ce type, ainsi que des observations cliniques de longue durée de parkinsoniens chez qui des tissus embryonnaires humains ont déjà été transplantés, devaient montrer l'efficacité de ces greffes, la seconde question sur laquelle le Comité aurait à se prononcer -et que l'on peut évidemment étudier dès maintenant- est de savoir si l'utilisation courante de tissus nerveux provenant d'embryons humains soulève ou non des objections d'ordre éthique. En 1984, dans un avis donné par le Comité national d'éthique, il était précisé : “ Les utilisations de tissus embryonnaires à des fins thérapeutiques (greffes) sont justifiées dès lors que ces utilisations présentent un caractère exceptionnel et sont contrôlées par un Comité d'éthique. Le caractère exceptionnel s'impose afin d'éviter que l'utilisation ne constitue une pression en faveur d'avortements massifs et ne devienne une technique de routine généralisée “.

En Suède, l'opinion semble prévaloir que des fragments de cerveau prélevés sur des fœtus, dans des conditions légalement définies, peuvent être transplantés avec l'autorisation des femmes qui ont décidé d'interrompre leur grossesse ou qui ont spontanément avorté.

En Grande-Bretagne, le Ministère de la Santé vient d'autoriser les recherches sur les tissus fœtaux provenant d'avortements provoqués et insiste sur le fait que l'on doit bien distinguer le consentement à l'avortement donné par la mère et le consentement à l'utilisation ultérieure des tissus prélevés sur le fœtus.

Aux États-Unis, les participants à une réunion tenue en 1986 à la Case Western Reserve University, considérant que “ la transplantation de tissu fœtal tiendra sans doute ses promesses et rendra de grands services aux victimes de désordres neurologiques graves”, ont conclu que la récupération (*retrieval*) de tissu fœtal est comparable aux prélèvements d'organes sur des cadavres humains adultes, à des fins thérapeutiques. Toutefois, reconnaissant que les situations ne sont pas identiques, ils ont recommandé qu'il y ait une complète séparation entre les décisions concernant l'acquisition de tissus fœtaux et celles concernant leur transplantation ; que l'anonymat entre donneur et receveur soit absolument respecté ; que soient exclues toutes relations familiales entre donneurs et receveurs ; qu'une information approfondie soit

fournie sur le bien-fondé des projets d'utilisation et que les malades soient informés des risques encourus.

Aux États-Unis (où le gouvernement fédéral a interdit, provisoirement au moins, toute recherche financée par les National Institutes of Health sur des tissus de fœtus humains) l'utilisation de fœtus non viables, après avortement spontané, est envisagée pour des transplantations thérapeutiques ; cette source potentielle de tissus embryonnaires est peu importante et de plus elle est difficilement compatible avec la planification qu'exigent ces transplantations.

En effet, l'expérimentation animale a montré que les neurones embryonnaires ne poursuivent leur développement normal au sein du système nerveux de receveurs adultes que s'ils sont déjà différenciés sans être complètement développés, c'est-à-dire avant qu'apparaisse leur arborisation dendritique et que soit amorcée la genèse de leur axone. Dans le cas des neurones dopaminergiques du mésencéphale ventral de l'embryon humain, l'époque où ces cellules passent par cette phase se situe aux alentours de la 9e semaine de la vie embryonnaire.

Les prélèvements de tissus doivent donc être faits sur des fœtus d'âge déterminé et l'on voit sans peine les conséquences possibles de cette contrainte : grossesses planifiées et avortements provoqués à des dates appropriées.

Avant même de prendre une position d'ordre éthique sur des prélèvements faits dans de telles conditions, il faut savoir que dans le mésencéphale ventral embryonnaire (ou se trouvent les cellules dopaminergiques) *moins de deux pour cent seulement* des cellules sont dopaminergiques et que l'efficacité de greffes d'un tissu embryonnaire aussi pauvre en cellules dopaminergiques est loin d'être démontrée.

Pour des raisons d'efficacité technique, il semblerait préférable d'essayer d'obtenir des cultures de cellules embryonnaires dopaminergiques. Si la greffe de ces cellules au stade approprié pour qu'elles puissent se développer dans le cerveau de l'hôte se montrait efficace dans le parkinsonisme expérimental du singe, on pourrait envisager la création de banques de cellules dopaminergiques humaines préparées à partir de prélèvements faits sur des fœtus humains. Leur utilisation, me semble-t-il, ne poserait pas les mêmes difficultés d'ordre éthique que la greffe de tissus prélevés sur des embryons humains d'âge déterminé.

En conclusion, ne conviendrait-il pas que le Comité :
1. recommande aux neurochirurgiens français de ne pas entreprendre d'autogreffes médullo-surrénaliennes ou de greffes de tissus mésencéphaliques d'embryons humains chez des malades atteints de la maladie de Parkinson en raison du danger de ces interventions, disproportionné avec le bénéfice douteux et aléatoire que l'on peut en attendre ?
(Il serait explicitement précisé que cette recommandation n'a peut-être qu'un caractère provisoire. Si des progrès sont faits sur la nature des éléments à greffer et la biologie des greffes et, surtout, s'il est démontré, sur des modèles de parkinsonisme proches de la maladie de Parkinson, que certaines greffes peuvent être efficaces, il est évident que cette recommandation serait annulée).

2. réaffirme sa position sur les aspects éthiques d'interventions fondées sur l'utilisation d'embryons humains ?
Il pourrait le faire dès maintenant ou seulement après que d'éventuels progrès techniques auront montré l'utilité pour les parkinsoniens de greffes de cellules dopaminergiques provenant d'embryons humains (tissu mésencéphalique de fœtus d'environ neuf semaines, ou éventuellement culture de cellules embryonnaires).

Document préparé par Y. Laporte qui a bénéficié des informations que lui ont fournies Y.Agid, N. Bauman, P. Cesaro, J. Glowinski, A. Nieoullou, O. Rascol et C. Sotelo.

Mots clés

Essai avec bénéfice individuel - Expérimentation humaine - Greffe intracérébrale de tissu foetal - IVG - Maladie de Parkinson - Recherche sur l'embryon - Recherche thérapeutique - Risque et bénéfice.
Chirurgie - Don anonyme - Expérimentation animale - Information du malade - Neurosciences - Recueil d'organes pour la transplantation.

AVIS RELATIF À LA DIFFUSION DES TECHNIQUES D'IDENTIFICATION PAR ANALYSE DE L'ADN, (TECHNIQUES DES EMPREINTES GÉNÉTIQUES).

N° 17 **15 décembre 1989**

Avis

L'extrême diversité des systèmes génétiques de l'homme permet de déterminer les caractères génétiques d'une personne et ainsi de résoudre certains problèmes concernant l'identité et, par voie de conséquence, l'apparentement de deux personnes.

En plus des caractères sanguins connus et utilisés depuis longtemps, de récents progrès en génétique moléculaire rendent possible la détermination de nouveaux caractères polymorphes de l'ADN (acide désoxyribonucléique), support des gènes, caractères très discriminants qui peuvent être mis en évidence par l'examen de différents éléments détachés du corps : sang frais ou séché, sperme, cheveux, tissus divers. Ce sont les techniques d'identification par analyse de l'ADN connues sous le nom d'empreintes génétiques, qui ont été l'objet de prise de brevets par plusieurs sociétés.

La technique des empreintes génétiques est remarquable dans son principe et très performante ; associée à la technique d'amplification génique, elle comporte de vastes possibilités d'application.

Mais :

- cette technique ne doit pas supplanter les méthodes antérieures lorsque celles-ci sont applicables ;
- elle peut présenter des difficultés dans l'interprétation des résultats ;
- la technique d'amplification génique (PCR) demande une rigueur extrême pour éviter tout risque d'erreur.

Tout en reconnaissant l'intérêt de ces techniques, le Comité consultatif national d'éthique estime que cette utilisation devrait être strictement limitée en raison du caractère récent de leur découverte et des difficultés lors de leur application dans le domaine judiciaire.
Les garanties nécessaires de la qualité des tests s'imposent avec d'autant plus de force, qu'à la différence d'experts classiques, les laboratoires peuvent avoir intérêt à valoriser leurs techniques d'identification génétique en raison des monopoles d'exploitation que leur confèrent les brevets. Le monopole commercial peut, en outre, rendre difficile la réalisation d'expertises contradictoires.

L'utilisation des tests génétiques doit être strictement limitée pour des raisons de principe. S'il était admis que l'on puisse y recourir librement chaque fois qu'un intérêt quelconque s'attache à l'identification génétique des personnes, l'identité civile des citoyens deviendrait un objet de marché, suppléant l'état civil, ou constituerait un moyen de pression sur la personne elle-même, d'autant plus dangereux que l'identité biologique ou les conséquences tirées de la connaissance échappent au libre arbitre.

Or, ces conséquences se heurtent à des valeurs d'éthique sociale traduites, implicitement ou expressément, par les principes fondamentaux du droit des personnes.

Ainsi, en matière civile et familiale, l'indisponibilité de l'identité civile et de la filiation, dont l'établissement ne requiert pas de preuve biologique, en dehors d'un procès, la sécurité du lien de parenté dans l'intérêt primordial de l'enfant, l'équilibre et la paix des familles, justifient que la preuve biologique ne puisse être rapportée que sous le contrôle du juge dans le cadre d'une action en justice relative à la filiation et juridiquement recevable.

De même, utilisées dans la vie sociale, les techniques d'empreintes génétiques peuvent mettre en danger le système et l'autorité de l'état civil, le secret de la vie privée, le principe de non-discrimination en raison de l'éthnie ou de la parenté, ou la liberté du travail.

En matière pénale, l'utilité des preuves par empreintes génétiques doit être mesurée aux difficultés liées à l'identification certaine du prélèvement initial, ou à l'interprétation des résultats. Elle n'est pas non plus sans dangers pour les libertés publiques et les droits de la défense.

En conséquence le Comité consultatif national d'éthique recommande :

1) que les techniques d'identification par analyse de l'ADN soient réservées à quelques laboratoires spécialement agréés en raison de leur compétence et d'une qualification reconnue à la suite de contrôles de qualité.

2) que la réalisation des tests ne puisse intervenir qu'en exécution d'une décision de justice.

3) que seuls les laboratoires agréés puissent être désignés comme experts par les juridictions.

Dans un souci de protection des libertés publiques, et en vue d'écarter toute espèce de discrimination, le Comité appelle l'attention sur les dangers de la conservation des résultats obtenus par les techniques d'identification par analyse de l'ADN.

Les techniques d'identification génétique

Des caractères génétiques peuvent permettre de répondre à des questions concernant l'identité.
• A quelle personne peut-être rattaché un échantillon humain (sang, tissus, sperme, cheveux) ? Les applications dans le domaine pénal peuvent conduire à l'identification d'une victime, d'un agresseur (ou, à l'inverse, à son exclusion)

• Deux personnes sont elles apparentées ? Dans le domaine civil, recherches de paternité ou contestation de paternité, héritages ; dans le domaine administratif, contrôles de l'immigration familiale par des services de police.

• En outre, des caractères génétiques pourraient être utilisés pour déterminer des susceptibilités à des maladies, à des substances toxiques ;

Les caractères génétiques permettant ces identifications sont des caractères polymorphes, qui existent dans la population générale sous au moins deux formes différentes (la forme la plus rare étant observée dans plus 1 pour cent de la population).
Ces caractères sont connus depuis longtemps, les mieux étudiés sont les caractères sanguins (du fait, d'abord, de la facilité de prélèvement) qui se trouvent :
- soit dans les cellules sanguines : groupes sanguins érythrocytaires, antigènes d'histocompatibilité (HLA),
- soit dans le plasma : polymorphisme de protéines ou d'enzymes.
Ces caractères se transmettent selon les lois de l'hérédité (caractères mendéliens), les plus intéressants étant ceux qui se transmettent selon le mode dominant et sont donc toujours exprimés.
Le rôle physiologique de certains de ces caractères est souvent inconnu (groupes sanguins) ; lorsqu'on connait le rôle de ces caractères (certaines protéines), il n'existe souvent aucune différence dans leurs propriétés physiologiques en fonction des différents polymorphismes.
Mais, dans certains cas, des polymorphismes sont associés à des syndromes pathologiques, c'est le cas d'antigènes HLA.

Plus récemment, des polymorphismes de l'ADN (acide désoxyribonucléique, support des caractères héréditaires), ont été mis en évidence.

- Ce sont surtout des séquences hypervariables d'ADN, qui comprennent un nombre variable de petites séquences répétitives (travaux de Jeffreys), modifiant ainsi la longueur du segment d'ADN en fonction du nombre de ces séquences. Ces séquences variables se transmettent comme des caractères mendéliens.
Des sondes moléculaires (oligonucléotides) permettent de détecter dans un seul test ces variations qui sont dispersées dans plusieurs locus, produisant la réalisation des empreintes (*fingerprint*) de restriction, donnant un profil ressemblant au code-barre utilisé dans le commerce (d'où le nom empreintes génétiques).

- D'autres polymorphismes pourraient être utilisés : des séquences polymorphes qui n'existent qu'une fois dans le génome : VNTR (*Variable Number of Tandem Repeat*) ; des segments variables de l'ADN mitochondrial qui sont transmis par la mère sans recombinaison.

- L'utilisation de ces techniques a vu son champ d'application s'étendre grâce à la technique d'amplification de l'ADN, PCR (*Polymerase Chain Reaction*) qui permet d'obtenir, à partir d'une quantité très minime d'ADN (quelques cellules, voire une seule cellule), une quantité très importante de la région de l'ADN utile pour l'étude des polymorphismes.

Cette technique d'amplification se révèle très et presque trop puissante : tout segment

d'ADN correspondant à la région à étudier sera amplifié, qu'il provienne du prélèvement d'origine ou d'une souillure ou d'une contamination, de même toute erreur en cours de manipulation peut être une source indécelable de faux diagnostic. On signale déjà de telles erreurs et, actuellement, paraissent des mises en garde de la part d'utilisateurs ou des industries commercialisant les appareils et les réactifs, recommandant des conditions draconniennes de manipulations et une prudence dans l'interprétation des résultats.

Pour éviter ces erreurs, il serait indispensable d'effectuer ces techniques à partir de prélèvements distincts du même "matériel", chaque prélèvement suivant des filières complètement indépendantes dans les différents temps techniques et dans des conditions évitant les sources de contamination.
Les polymorphismes mis en évidence sur l'ADN ne sont pas plus riches d'information que ceux déjà utilisés, HLA par exemple. Mais l'ADN est présent dans toutes les cellules nucléées de l'organisme, il peut être extrait du sang, du sperme, des racines de cheveux et grâce à la technique d'amplification, le segment polymorphe peut être obtenu à partir d'ADN partiellement dégradé, d'où la possibilité d'identification à partir de sang séché, par exemple.

Comme pour les méthodes précédemment utilisées les empreintes génétiques sont plus performantes pour une exclusion d'identité ou de parenté, que pour affirmer une relation d'identité entre deux prélèvements ; se posent, d'une part, les problèmes d'interprétation de la comparaison de l'emplacement des bandes, et, d'autre part, la connaissance de la fréquence d'un profil de répartition de ces bandes dans la population générale et, en particulier, dans certains groupes éthniques.
Plusieurs sociétés commerciales ont pris des brevets concernant ces méthodes de diagnostic.

Mots clés

Décision de tribunal - Empreintes génétiques - Etablissement agréé - Filiation légitime - Identité génétique - Sang - Sperme - Tissus et cellules.
Brevet - Discrimination - Droit pénal - Facteurs de risque - Liberté - Profit - Sécurité - Vie privée.

Etat des études conduites par le Comité concernant les dons de gamètes et d'embryons.

N°18 **15 décembre 1989**

Remarques générales

Le Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé a, depuis sa création en 1983, en répondant aux questions posées par les ministres, poursuivi des études approfondies, rédigé des rapports, rendu des avis concernant les problèmes fondamentaux de la bio-éthique, essais médicamenteux, volontaires sains, registres, greffes d'organes, procréation médicalement assistée, diagnostic *in utero*, prédiction génétique.

Ces avis, souvent, n'ont pas eu de conséquences. Regrettant ces lenteurs, ces retards, le Comité a souhaité que des mesures soient prises pour les limiter.

Successivement, le Premier ministre Jacques Chirac en 1986, le Premier ministre Michel Rocard en 1988 ont bien voulu intervenir en confiant deux missions au Conseil d'État, la première d'examiner les problèmes posés par le passage de l'éthique au droit et de proposer des solutions, la seconde de proposer un avant-projet de loi concernant les sciences de la vie et les droits de l'homme.

Des groupes de travail ont été formés, tous deux présidés par Guy Braibant, Président de section au Conseil d'État. Le rapport établi par le premier groupe, "De l'éthique au droit", a été rendu public au début de 1988. Le rapport établi par le deuxième groupe, à savoir l'avant-projet de loi, vient d'être remis au gouvernement. Plusieurs membres du Comité national d'éthique ont participé aux travaux des deux groupes du Conseil d'État.
Mesdames Labrusse, Questiaux, Sellier, Monsieur Michaud pour le premier groupe, Mesdames Labrusse et Questiaux, Messieurs Boué, David et Michaud pour le second groupe, le rapporteur général étant, les deux fois, Madame de Boisdeffre, Secrétaire général du Comité consultatif national d'éthique.
De fréquents et confiants échanges ont eu lieu entre le Président des groupes de travail du Conseil d'Etat et le Président du Comité consultatif national d'éthique.

Le Comité consultatif national d'éthique est heureux de voir ainsi accompli le passage de l'éthique au droit qu'il a appelé de ses vœux.
Il constate avec intérêt et gratitude que la plupart des recommandations du Conseil d'Etat sont inspirées par les rapports et avis précédents du Comité.

Vous voudrez bien trouver, ci-joint, la réponse à vos questions.

1. Rappel des principes généraux qui nous guident en cette matière.
2. Réponse précise aux questions.

Introduction

1. La stérilité d'un couple est un malheur, auquel il a été, de tout temps, cherché remède. Malgré tous ses progrès, la médecine moderne n'est pas parvenue à vaincre toute forme d'infertilité. Aussi a-t-on vu se constituer des méthodes palliatives, fondées sur le recours à des donneurs de cellules génitales.

Depuis une quinzaine d'années, le don de sperme s'est développé en France grâce à l'activité des CECOS (Centres d'étude et de conservation du sperme). A partir de leur expérience, respectueuse de règles strictes et, semble-t-il, socialement tolérée, se dessine aujourd'hui une logique d'extension de ces techniques : don d'ovocyte, et même don d'embryons-destination valable aux yeux de certains- pour les embryons surnuméraires dont l'existence est liée aux actuelles conditions de la FIV (Fécondation *in vitro*).

De proche en proche, tendent ainsi à se développer des pratiques sur lesquelles s'interrogent le médecin, le biologiste, le juriste, le législateur, et qui posent à tous des questions difficiles.

2. Entre le don de tissus ou d'organes, dont le principe est communément admis, et le don de gamètes ou d'embryons, il y a en effet une évidente et fondamentale différence : dans ce second cas, le don se traduit par la venue au monde d'un nouvel être humain dont il contribue à déterminer génétiquement l'identité, et il induit des conditions sociales et psychiques de la reproduction humaine dont on mesure mal les effets possibles.

Le souci éthique majeur qui nous guide dans ces difficiles questions est de sauvegarder la dignité présente et future de l'être humain, exposé par ces méthodes à des risques multiples. C'est d'abord le cas pour les personnes impliquées dans ce mode de procréation. On pense, en premier, aux enfants ainsi engendrés. Répondant à l'attente d'un couple infécond, ils ont chance d'y être particulièrement bien accueillis. Mais, à supposer possible en tous les cas l'anonymat du, ou des, donneur(s) -anonymat en l'absence duquel surgiraient des difficultés prohibitives de divers ordres- ces enfants ne pourront pas avoir connaissance de leurs ascendants génétiques, ce qui risque de les exposer dans leur quête d'identité à la souffrance, voire à des troubles psychiques.

On pense aussi aux donneurs, dont il faut reconnaître les mobiles altruistes, mais qui assument le rôle ambigu de simples "prestataires de matériel génétique", par une décision sur la liberté de laquelle peuvent peser des sollicitations de nature variée - et aux receveurs, dont la demande est humainement fort compréhensible, mais qui s'engagent ainsi dans une aventure qui comporte des aspects mal connus et des implications éthiques préoccupantes.

Encore les questions posées ont-elles des aspects plus généraux. Ce qui est en jeu dans l'hypothèse d'une extension et *a fortiori* d'une légitimation de ces pratiques, c'est une remise en cause de nos règles de filiation, et aussi des représentations connexes de la famille comme de la personne. Si même le nombre de couples et d'enfants concernés devait être très limité, on peut craindre que, du fait de cette dissociation entre génitalité et parentalité, ne se substitue de façon au moins partielle, une "technique de production" biomédicale à l'intimité de la procréation, contre quoi des psychiatres et des psychologues mettent en garde.

Extraits des corps et soumis aux principes et aux méthodes qui gouvernent les techniques instrumentales, les gamètes et les embryons, source de la vie et, qui conditionnent la longue et incertaine structuration psychique d'un sujet, risquent de n'être plus guère pensés qu'en termes d'appartenance, de propriété, considérés comme des objets utiles à la satisfaction de désirs parfois ambivalents.



En même temps, le recours à des intermédiaires -individus ou institutions- étant inévitable dans ces formes de procréation, il y a lieu de redouter que les décisions à prendre ne résultent pas toujours de considérations désintéressées et de choix libres, mais deviennent plus ou moins largement tributaires d'objectifs commerciaux. Qui plus est, ces formes objectivées de la reproduction humaine risquent de favoriser des tentations eugénistes inacceptables.

A toutes ces interrogations, il n'est guère possible de répondre en traçant une ligne de démarcation simple entre ce qu'on pourrait admettre et ce qu'on devrait prohiber. Est-il possible, par exemple, de refuser le don d'ovocyte si l'on accepte le don de sperme ? Certains se demandent même s'il est possible de refuser le don d'embryons tout en admettant le double don de gamètes.

L'ensemble des problèmes posés est donc très complexe : d'un côté, la possibilité technique qu'en dépit de la stérilité soit satisfaite l'aspiration naturelle de couples à fonder une famille ; de l'autre, une série de risques patents, et de perspectives préoccupantes.

3. Le Comité a longuement débattu de ces questions. Il considère que l'étendue des risques et l'importance des valeurs en jeu exigent la plus grande prudence. Il appelle à prendre toutes mesures afin que, quelles que soient les solutions retenues, ces techniques de procréation ne puissent devenir une activité lucrative pour quiconque, ni une occasion de mettre en œuvre un eugénisme.

Quant aux choix à faire, l'ensemble contradictoire des soucis dont chacun ressent la gravité peut conduire à deux attitudes opposées.

L'une consiste à retenir à titre principal la possibilité que se forment, en dépit de la stérilité, des familles heureuses, comme semblent l'attester les résultats actuellement observables de l'IAD (Insémination avec sperme de donneur).

On peut argumenter en ce sens en affirmant que l'essentiel dans le lien parental comme dans l'identité personnelle provient moins de la filiation biologique que de l'histoire familiale, de l'amour qui l'anime, des identifications qui s'y opèrent. On objecte, qu'en l'état actuel des connaissances, ne peut être écartée l'éventualité que ces formes de reproduction humaine fassent courir des risques psychiques aux enfants à naître. Mais, une partie au moins de ces risques n'est-elle pas couramment admise dans le cas de l'adoption ? Dès lors que le don de gamètes, voire d'embryons, peut être mis en œuvre en préservant l'intérêt de l'enfant à naître, en respectant le principe selon lequel le corps humain est hors commerce et en prévenant les risques de toute dérive eugénique, on peut estimer que ce don, permettant à des couples stables d'assumer en toute responsabilité leur projet parental, constitue une réponse acceptable à la souffrance de la stérilité.

L'autre attitude est de considérer que l'emportent les dangers qu'on ferait ainsi peser sur les personnes, la famille, la société, le genre humain, et d'y opposer des objections éthiques de principe. On peut argumenter en ce sens en affirmant que, dans la personne comme dans le couple, le corporel et le spirituel sont indivisibles, et que la part prise dans la procréation d'un enfant est fondatrice d'un lien que la pratique actuelle de l'IAD vise à occulter sans parvenir à l'effacer. Pourquoi en effet mettre le donneur à l'écart par l'instauration de l'anonymat, voire la préservation du secret de la conception, si notre culture et nos institutions n'attachaient une importance fondamentale à l'origine génétique de l'enfant ? Le droit institue, certes, avec l'adoption, des parentés purement sociales, mais c'est pour remédier à un état de fait dans l'intérêt d'enfants déjà nés : peut-on vraiment comparer les deux situations ? Dans cette perspective, on concluera que légitimer le don de gamètes et d'embryons pour répondre à la demande de couples inféconds nous entraînerait dans une direction aux périls inacceptables.

De fondation, en vertu même des principes qui ont inspiré sa composition, le Comité réunit des personnes d'opinions, de croyances, de sensibilités, d'expériences les plus diverses. Il est donc naturel que, même si les échanges qui y sont de règle aboutissent fréquemment à l'accord unanime ou, du moins, au compromis acceptable, se manifestent sur un tel sujet des divergences d'appréciation éthique irréductibles.

Certaines d'entre elles affectent seulement le sens accordé aux recommandations qui suivent : autorisation conditionnée, vigilante et exploratoire pour les uns, effort d'encadrement de pratiques existantes qu'il ne convient ni d'encourager, ni surtout de légitimer pour les autres. Il en va ainsi pour le don de sperme et d'ovocytes.

Quand il s'agit du don d'embryons, le partage des avis au sein du Comité est plus fondamental : les uns en refusent le principe même et souhaitent que la loi l'interdise, les autres, plus nombreux, l'admettent dans des conditions à strictement définir par la loi.

4. Le Comité national n'en est pas moins unanime sur les conditions que requièrent ces pratiques et il tient à insister sur les points suivants :
- la procréation par don de gamètes ou d'embryons n'est, en tout état de cause, envisageable, sur indication médicale, qu'au bénéfice de couples hétérosexuels stables. Elle doit être pratiquée dans le cadre de centres agréés *de caractère public*, sous responsabilité médicale, strictement réglementés et en très petit nombre ;
- tout don doit respecter *l'anonymat* des donneurs, ce qui n'exclut pas nécessairement la communication de certaines données non identifiantes ;
- toute législation en la matière devrait comporter un délai à l'issue duquel les dispositions pourraient être révisées en fonction de l'évolution des techniques biomédicales, des évaluations et enseignements de la pratique comme de l'approfondissement de la réflexion éthique en ce domaine ;
- il est hautement souhaitable que la recherche biomédicale et la politique de santé publique travaillent à réduire le plus possible le nombre de cas concernés par ces techniques, en particulier par l'effort de *prévention* des MST (Maladies sexuellement transmissibles), responsables d'un grand nombre de stérilités.

5. De quelque façon qu'on apprécie éthiquement le don de sperme, l'IAD est devenue un fait social. Son renvoi à la clandestinité aurait, selon toute vraisemblance, des conséquences plus négatives que son encadrement par une réglementation. Ceux mêmes qui en contestent le principe tiennent donc cette réglementation pour acceptable à condition qu'elle ne se confonde pas avec la légitimation d'une pratique qu'ils ne souhaitent pas voir encouragée.

6. Bien qu'il n'y ait, en principe, pas de motifs pour porter un jugement éthique différent sur le don des gamètes masculins ou féminins, le don d'ovocytes pose des problèmes plus difficiles que le don de sperme pour diverses raisons :
- il requiert un traitement médical et une effraction du corps dont l'innocuité reste problématique ;
- il est possible de recueillir des ovocytes à l'occasion d'interventions chirurgicales ou de tentatives de FIV ; le don peut être sollicité dans des conditions où il est permis d'émettre des doutes sur l'entière liberté du consentement ;
- l'ovocyte diffère du gamète mâle. Il possède un cytoplasme nécessaire au développement de l'embryon. Ce cytoplasme est susceptible d'être utilisé pour le développement d'autres matériels génétiques, ce qui peut ouvrir la voie à diverses manipulations ;
- bien qu'il paraisse possible de préserver l'anonymat du don d'ovocytes comme du don de sperme, ce don étant ressenti fréquemment comme impliquant la donneuse plus que le don de sperme ne le fait pour le donneur, le vif sentiment d'une dette contractée par la receveuse à l'égard de la donneuse peut être porteur de conséquences psychiques imprévisibles pour la mère et pour l'enfant ;
- le don d'ovocytes implique une dissociation de la maternité génétique et de la maternité "gestationnelle" dont l'humanité n'a encore pratiquement aucune expérience.

Pour ces raisons, le don d'ovocytes suscite au sein du Comité consultatif national d'éthique de plus grandes réserves éthiques que le don de sperme.
7. Le Comité national estime que le don d'embryons pose des problèmes qualitativement plus graves que le don de gamètes ;

- les gamètes sont vecteurs de l'identité d'un nouvel être humain ; l'embryon, selon une formulation employée dans plusieurs de nos avis, doit être reconnu comme une personne humaine potentielle. Sa réification transgresse l'exigence fondamentale du respect de la dignité humaine. Est ainsi en cause le principe même d'interventions délibérées destinées à provoquer la fécondation pour conserver des embryons dans des "banques", en gérer le "stock", et les repartir éventuellement selon les demandes de couples inféconds ;
- le double don de sperme et d'ovocytes à un couple présentant une stérilité bilatérale peut conduire à de telles pratiques. Elles soulèvent les mêmes objections ;
- l'existence d'embryons "surnuméraires" liée aux conditions actuelles de la FIV pose un problème immédiat que le Comité ne devait pas éluder. Faut-il voir dans la pratique d'un tel don une réduction de l'embryon au rang de matériel génétique utilisé dans les thérapies de la stérilité, considérant alors leur destruction comme un moindre mal ? Des membres du Comité soutiennent fermement ce point de vue, estimant que le don d'embryons cumule et aggrave les difficultés inhérentes au don de sperme et au don d'ovocytes. Faut-il, au contraire, donner la priorité au respect de la vie de ces embryons et tenter d'assurer leur survie et leur développement en les donnant à des couples stériles, dans des conditions à examiner très soigneusement ? D'autres membres du Comité, plus nombreux, répondent positivement. Ces données sont commentées et développées dans l'avis qui suit.

En tous les cas, le Comité national rappelle aux biologistes et aux médecins la nécessité de limiter dans toute la mesure du possible le nombre d'ovocytes fécondés, et tient pour hautement souhaitable que puisse être prochainement évitée une forme de procréation posant des problèmes éthiques sans aucune solution satisfaisante.

Réponses aux questions

1. Le Comité, dans son premier avis du 22 mai 1984, avait affirmé que l'embryon doit être reconnu comme une personne humaine potentielle et que cette qualification constitue le fondement du respect qui lui est dû.

2. Il est interdit de constituer des embryons humains *in vitro* (1) et de les conserver dans tout autre but qu'un projet parental des deux auteurs de gamètes, excluant ainsi la création de "banques" d'embryons humains dans un but de recherches ou en vue de don pour projet parental d'autrui.

3. En l'état actuel des connaissances, les méthodes de fécondation in vitro conduisent à la conservation d'embryons pour la réalisation du projet parental des auteurs de l'embryon. La durée de cette conservation doit être compatible avec le projet parental initial de constitution d'une famille, mais doit être limitée et ne devrait pas dépasser trois ans. Les conditions d'une exceptionnelle prolongation de la durée de conservation et de la destruction seront fixées par la loi. Il serait souhaitable que soit prévue l'intervention d'un magistrat.

4. Dans le cadre des méthodes actuelles de fécondation in vitro, la fécondation d'embryons peut conduire, dans un petit nombre de cas, à la persistance d'embryons

(1) Par embryon humain in vitro, on entend l'embryon issu d'une fécondation réalisée en dehors de l'organisme maternel.

dits “surnuméraires”, notamment lorsque les auteurs des embryons ont réalisé ou cessé d’envisager leur projet parental avant l’expiration du délai de conservation. On peut espérer que les progrès des méthodes de fécondation in vitro donneront un caractère temporaire aux problèmes soulevés par leur devenir en évitant la constitution de ces embryons surnuméraires qui sont, il faut le souligner, en nombre limité. Le fait même que subsistent ainsi des embryons humains dans une situation d’excédent pose des problèmes graves sur lesquels le Comité national a voulu attirer l’attention dans les réflexions éthiques qui précédent. Aucune des décisions qui peuvent être envisagées, don de ces embryons pour l’accomplissement du projet parental d’autrui, don pour la recherche ou destruction, n’est jugée satisfaisante par l’ensemble des membres du Comité. Mais une majorité s’est formée pour accepter le principe du don d’embryons pour l’accomplissement du projet parental d’autrui à condition que soient observées les règles qui suivent.

La conservation d’embryons conçus i*n vitro* doit, par priorité, respecter l’intention de constitution d’une famille pour les auteurs de ces embryons.

Ce sont donc les *seuls* embryons surnuméraires qui posent le problème de leur devenir : destruction ou don à un couple “ receveur “ (1).

Conditions du don d’embryons à un couple receveur

Le don d’embryons lorsqu’il est souhaité par les parents-auteurs ne peut être envisagé que s’il est soumis à des règles très rigoureuses qui devront être fixées par la loi :
- le don d’embryons est un acte volontaire soumis au consentement écrit des auteurs. Ceux-ci doivent avoir été informés de toutes les éventualités concernant les embryons surnuméraires dont ils sont les auteurs : don à un couple stérile, don à la recherche et destruction. Le consentement écrit devra être renouvelé après un délai de réflexion de trois mois. Ce consentement est révocable à tout moment. Les conditions du recueil de consentement seront fixées par la loi. Il serait souhaitable que soit prévue l’intervention d’un magistrat ;
- l’ensemble des étapes nécessaires à la réalisation du processus du don d’embryons ne peut faire l’objet d’aucune rétribution ou profit. La non commercialisation du don d’embryons est un principe intangible ;
- l’anonymat du couple donneur doit être totalement garanti à l’égard du couple receveur, de l’enfant procréé, et des tiers. Aucun lien de filiation ne peut être établi entre l’enfant issu de cette procréation et les donneurs d’embryons ;
- parmi les centres de procréation médicalement assistée agréés, seul un petit nombre d’établissements à caractère public pourra avoir la responsabilité de la cession des embryons (cette restriction permettrait la mise en place d’études sur les besoins, les conditions et les conséquences d’une telle pratique) ;
- le Comité émet l’avis qu’il est souhaitable que le couple donneur d’embryons ait déjà une expérience de la parentalité avant de participer à la parentalité pour autrui (pour éviter d’éventuels problèmes psychologiques d’un couple donneur resté sans enfants) ;
- l’indication du don d’embryons ne peut être que médicale, s’adressant à un couple hétérosexuel vivant, stérile (stérilité définitive bilatérale du couple), ou exceptionnellement pour des maladies génétiques, sans possibilité de diagnostic prénatal ;
- l’âge de la femme bénéficiaire d’un projet de parentalité par don d’embryons doit correspondre à l’âge habituel de procréation.

Une minorité substantielle des membres du Comité a estimé que le don d’embryons doit être interdit. Cette interdiction est motivée notamment par la crainte de voir se développer des banques d’embryons qu’il sera très difficile de contrôler et par le refus

(1) Le don à des fins de recherches est envisagé dans l’autre réponse.

de l'instrumentalisation de la procréation humaine que représente la pratique du don d'embryons. La destruction des embryons surnuméraires paraît alors un moindre mal.

Dans son avis du 15 décembre 1986, le Comité consultatif national d'éthique avait proposé des recommandations relatives aux recherches sur l'embryon *in vitro* (cf avis n° 8).

La recherche utilisant des embryons humains ne peut être autorisée qu'à titre exceptionnel. Elle doit être soumise rigoureusement aux règles suivantes.

Conditions des recherches sur l'embryon humain *in vitro*

La conservation d'embryons conçus *in vitro* doit, par priorité, respecter l'intention de constitution d'une famille pour les auteurs de ces embryons.

Ce sont donc les *seuls* embryons surnuméraires qui posent le problème de l'éventualité d'un don pour la recherche :
- le don d'embryons est un acte volontaire soumis au consentement écrit des auteurs. Ceux-ci doivent avoir été informés de toutes les éventualités concernant les embryons surnuméraires dont ils sont les auteurs : don à un couple stérile, don à la recherche et destruction. Le consentement écrit devra être renouvelé après un délai de réflexion de trois mois. Ce consentement est révocable à tout moment ;
- le don d'embryons ne peut faire l'objet d'aucune rétribution. La non commercialisation du don d'embryons est un principe intangible ;
- l'anonymat du couple donneur doit être totalement garanti à l'égard de l'équipe effectuant les recherches.

A partir de la fécondation, les stades cruciaux du développement embryonnaire sont :
1. le troisième jour, début des synthèses de protéines codées par le génome embryonnaire ;
2. le septième jour, implantation dans la muqueuse utérine ;
3. le quatorzième jour, apparition des structures propres de l'embryon (disque embryonnaire).

Si les connaissances biologiques actuelles permettent de reconnaître ainsi une succession de stades, il n'en reste pas moins que le développement embryonnaire est un processus continu ; on ne peut pas accorder à ces stades la valeur de seuils ayant une signification éthique unanimement reconnue.

Dans le cadre de la FIVETE, le transfert de l'embryon doit se faire avant le septième jour, en pratique le deuxième ou troisième jour, période à laquelle on obtient le plus fort pourcentage de succès.

En tout état de cause, la poursuite *in vitro* du développement de l'embryon au-delà du septième jour implique que cet embryon ne peut plus être utilisé pour un projet parental mais seulement à des fins de recherches. Il doit donc être détruit.

Tout projet de recherches sur l'embryon *in vitro*, comme les modifications éventuelles de ce projet en cours de recherches, devront être soumis au Comité consultatif national d'éthique. Le nombre de laboratoires éventuellement agréés devra être très réduit, de l'ordre de trois ou quatre.

De toute façon, ne pourront être acceptés les projets de recherches pouvant conduire à une quelconque modification artificielle du génome humain, à des pratiques eugéniques. Toute réimplantation d'un embryon ayant été utilisé pour la recherche expérimentale est interdite. En cas d'accord du Comité consultatif national d'éthique sur le projet, les équipes de recherche devront, par priorité, avant toute diffusion, toute publication, rendre compte de leurs investigations au Comité consultatif national d'éthique.

Une minorité importante des membres du Comité est plus sévère encore et estime que toute expérimentation sur l'embryon doit être interdite. Le respect de la personne potentielle que représente l'embryon, la crainte de dérive du côté de l'eugénisme portant atteinte à l'intégrité du patrimoine génétique humain sont les motifs principaux de cette interdiction.

Mots clés

Avis du CCNE - Consentement écrit - Don anonyme - Don d'embryon - Donneur de sperme - Donneuse d'ovule - Droits de l'enfant - Embryon surnuméraire - Etablissement agréé - FIV - Personne potentielle - PMA - Projet parental - Recherche sur l'embryon - Stérilité.
Commercialisation du corps humain - Eugénisme - Filiation légitime - Profit - Réification.

Avis sur les recherches sur l'embryon soumises à moratoire depuis 1986 et qui visent à permettre la réalisation d'un diagnostic génétique avant transplantation.

N°19 **18 juillet 1990**

Avis

Après le délai de réflexion qu'a permis le moratoire, et compte tenu des connaissances scientifiques acquises au cours des dernières années, qui ont permis une meilleure appréciation des problèmes posés, le Comité consultatif national d'éthique arrive aux conclusions suivantes :

1. Les indications médicales du diagnostic génétique préimplantatoire sont exceptionnelles pour les couples infertiles qui pourraient bénéficier de la fécondation in vitro ;

2. Les couples à risque élevé de concevoir un enfant atteint d'une maladie génétique grave peuvent bénéficier de méthodes de diagnostic prénatal qui ont déjà été appliquées largement et ont fait la preuve de leur fiabilité ;

3. le diagnostic génétique préimplantatoire conduirait à une dérive des indications de la procréation médicalement assistée, et soumettrait des couples féconds aux contraintes et aléas de cette méthode ;

4. Les recherches sur des embryons destinés à être réimplantés comportent des dangers de graves déviations pour le patrimoine génétique humain.

En conséquence, le Comité réaffirme les considérations éthiques de son précédent avis et recommande de ne pas entreprendre de diagnostics génétiques préimplantatoires.
Le développement des connaissances, l'ouverture de nouvelles voies pourraient, pendant les prochaines années, modifier l'état actuel. De nouvelles études seraient alors nécessaires qui fixeraient les règles éthiques qui devraient être respectées.

Rapport

Par son avis du 15 décembre 1986, le Comité consultatif national d'éthique avait proposé, en matière de recherche sur l'embryon, un moratoire de trois ans.
Il convient de rappeler l'objet précis et limité de ce moratoire. Il concerne les seules recherches qui visent à permettre la réalisation d'un diagnostic génétique (diagnostic chromosomique ou génique, diagnostic de sexe) avant transfert.

Le délai fixé est dépassé de quelques mois. Ce retard est sans dommage, car il a permis d'approfondir la réflexion.

Lorsqu'on considère les événements survenus pendant cette durée, les conclusions peuvent être formulées.

Le moratoire a-t-il été respecté ?

Les informations recueillies font penser que le moratoire a été respecté par les équipes françaises. Pour ces équipes, les programmes de recherches dans le domaine couvert par le moratoire n'étaient pas prioritaires, car il y avait des problèmes plus importants à résoudre dans l'amélioration des techniques de procréation médicalement assistée, problèmes nécessitant un effort soutenu.

Travaux réalisés à l'étranger dans le domaine couvert par le moratoire

Quelques travaux sur la mise au point de techniques de diagnostic génétique ont été réalisés sur des embryons humains :

- il s'agit essentiellement de l'évaluation sur des embryons surnuméraires de techniques de diagnostic du sexe utilisant deux méthodes : soit analyse de l'ADN après amplification génique, soit hybridation moléculaire *in situ* avec des sondes fluorescentes reconnaissant le chromosome Y dans des noyaux en interphase ;
- dans le domaine du diagnostic des maladies monogéniques, un récent travail basé sur l'analyse d'une activité enzymatique (HG PRT) responsable de la maladie de Lesch-Nyhan montre qu'au stade de quatre à huit cellules, les activités enzymatiques sont encore d'origine maternelle ; il n'y a pas de travail publié sur des diagnostics spécifiques de maladies génétiques par analyse de l'ADN sur des cellules d'embryons humains.

A notre connaissance, il n'y a pas eu d'application de diagnostic de maladie monogénique suivi de réimplantation ; mais, tout récemment (avril 1990), a été rapportée l'utilisation de la technique d'amplification et d'analyse de l'ADN du chromosome Y sur des embryons humains *in vitro* pour le diagnostic du sexe suivi de réimplantation des embryons de sexe féminin chez des femmes transmettrices de maladies liées au sexe.

Travaux sur l'animal dans le domaine des diagnostics génétiques

Le diagnostic de sexe : sexage

Chez l'animal, le diagnostic du sexe de l'embryon avant transplantation fait l'objet d'un début d'application commerciale, notamment chez les bovins. L'analyse de l'ADN (sonde spécifique du chromosome Y), après amplification génique, est effectuée à partir du prélèvement d'une dizaine de cellules sur un embryon de six à sept jours

(stade blastocyte ; environ 120 à 200 cellules). Le résultat peut être obtenu cinq à six heures après le prélèvement, ce qui permet de réaliser la transplantation dans la journée.

Les résultats sont techniquement bons (80 % des embryons sexués) mais le coût de la méthode est élevé : c'est le principal obstacle à son développement. Une unité "pilote" regroupant des partenaires industriels devrait prochainement être mise en place en France. La congélation des embryons biopsés devrait contribuer à l'industrialisation de la technologie du diagnostic de sexe. Les recherches menées chez la vache et la souris, espèces dont les embryons supportent bien la congélation, montrent que la survie des embryons biopsés puis congelés dépend étroitement de leur qualité morphologique initiale. Les résultats deviennent médiocres (taux de survie de 10 à 20 % seulement) dès que l'on utilise des embryons dont les taux de survie, sans biopsie, sont seulement de l'ordre de 50 %.
C'est à ce dernier groupe d'embryons qu'il faut aujourd'hui rattacher l'embryon humain : sa biopsie avant congélation ne relève donc que de l'exploit technique.

Le diagnostic d'une anomalie génique

Plusieurs travaux montrent qu'il est techniquement possible de réaliser un diagnostic d'une anomalie génique sur quelques cellules prélevées sur un embryon. Par contre, il n'y a encore aucune donnée montrant que l'on peut en routine effectuer un tel diagnostic, puis transplanter l'embryon dans une femelle receveuse avec des chances raisonnables de succès. L'exemple de souris transgénique porteuse de thalassémie majeure vise avant tout à servir de modèle pour une, encore hypothétique, thérapie somatique.

Le diagnostic chromosomique direct (souris)

Les résultats sont médiocres et non applicables en pratique aux embryons humains. Pour tenter de contourner les difficultés qui rendent aléatoires l'application des techniques actuellement disponibles, plusieurs voies de recherches sont envisagées :

1. Le développement de méthodes de culture in vitro à partir d'une (ou deux) cellules prélevées sur l'embryon, permettant d'obtenir une quantité suffisante de cellules assurant un diagnostic fiable. Une recherche approfondie est indispensable dans ce domaine ;

2. Le recours au transfert d'une cellule de l'embryon en entier au-delà de la période actuellement utilisée pour la réimplantation (stade d'environ quatre cellules), ceci dans le but de permettre le prélèvement de plusieurs cellules en vue d'un diagnostic génétique (comme cela se pratique sur les embryons bovins). Ces recherches font surtout appel à des méthodes de co-cultures, non encore évaluées.

Recherches génétiques sur les embryons humains sans bénéfice individuel potentiel

Ces recherches peuvent présenter un intérêt médical, notamment pour la compréhension des variations importantes d'aptitude au développement que l'on observe entre œufs de même apparence après fécondation *in vitro*.

Encore convient-il de prendre en compte les deux faits suivants :
1. Les différences que l'on peut observer entre diverses espèces de mammifères et l'espèce humaine, dans le déroulement des premières étapes du développement sont secondaires par rapport aux mécanismes communs mis en jeu qui dépendent essen-

tiellement de l'utilisation séquentielle des informations (transcrits maternels, protéines) contenues dans l'ovocyte avant sa fécondation. Ces différences sont d'ordre chronologique, les étapes du développement restent les mêmes ; segmentation, activation du génome de l'embryon, engagement dans la différenciation, perte de la totipotence, organisation des cellules les unes par rapport aux autres, sortie de la zone pellucide.

L'embryon animal (mammifère) est donc en lui-même un bon modèle pour l'embryon humain ;

2. Les événements qui assurent la réalisation des premières étapes du développement sont, chez l'animal, encore peu comprises. Leur nature moléculaire commence seulement à être appréhendée, mais la faible quantité de matériel disponible par embryon limite les possibilités d'étude.

La recherche implique donc l'utilisation de nombreux embryons. Seules quelques espèces de mammifères peuvent répondre à cette exigence : la souris, le cobaye, le rat, voire le lapin ou quelques espèces d'intérêt agronomique. En conséquence, une équipe ne saurait prétendre réaliser des recherches à caractère fondamental à partir du seul embryon humain.

Or, on constate que les équipes travaillant dans un centre de procréation médicalement assistée n'ont, en général, pas une problématique scientifique qui se fonde sur l'utilisation d'un modèle animal. Ces équipes compensent cette absence en présentant de simples projets d'amélioration technique, comme cela a été le cas pendant les trois années du moratoire.

Cette instrumentalisation inutile de l'embryon humain est, à terme, préjudiciable à l'existence d'une recherche sur l'embryon humain. L'avènement proche de nouvelles technologies, comme le transfert nucléaire qui permet le clônage embryonnaire, suscitera un mouvement de rejet de l'opinion alors que ces outils techniques pouvaient permettre de mieux poser des questions essentielles.

Recherches génétiques sur les embryons humains à bénéfice potentiel

Quelles sont les indications médicales possibles de diagnostic génétique avant l'implantation ? Nous n'envisageons que les indications qui pourraient bénéficier des techniques éventuellement disponibles dans un proche avenir, c'est-à-dire, en pratique, les techniques basées sur une analyse de l'ADN après amplification génique à partir d'une, ou mieux quelques cellules.

Diagnostic de sexe dans les maladies liées à l'X

Les progrès de la génétique au cours des dernières années font que, pour un grand nombre de maladies liées au chromosome X, il est maintenant possible de faire un diagnostic prénatal fiable de l'anomalie, donc de distinguer les fœtus mâles normaux ou atteints ; ceci exclut un diagnostic de sexe seul qui conduirait à éliminer tous les fœtus mâles normaux ou atteints. C'est le cas de la myopathie de Duchenne, des hémophilies et d'autres maladies plus rares. Les indications éventuelles du seul diagnostic de sexe pour d'autres maladies liées au sexe sont devenues exceptionnelles.

Diagnostic spécifique d'anomalies géniques

Le diagnostic prénatal des maladies monogéniques a connu des progrès importants :

- d'une part, grâce au prélèvement précoce de villosités choriales permettant un dia-

gnostic à 10, 12 semaines de grossesse et donc éventuellement une interruption précoce de la grossesse ;
- d'autre part, grâce aux progrès de la biologie moléculaire, sondes spécifiques des mutations et amplification génique.

Donc, concurremment aux recherches sur les possibilités de diagnostic avant l'implantation, se sont développées des méthodes fiables et rapides de diagnostic prénatal précoce ce qui, sur le plan médical, pose la question de l'intérêt du diagnostic avant l'implantation qui a, en outre, à faire la preuve de sa fiabilité lors de son application. Les impératifs d'une application d'une technique de diagnostic ne sont pas les mêmes que ceux de la recherche. On ne peut envisager que des techniques parfaitement fiables.

Il faut noter que la demande potentielle de maladies monogéniques est réduite, du fait de la rareté de la plupart de ces affections. En 1989, pour l'ensemble de la France, environ trois cents diagnostics prénatals par biologie moléculaire ont été réalisés. La demande potentielle de diagnostic préimplantatoire ne représenterait donc qu'une petite fraction de ces diagnostics, soit au maximum quelques-uns par an.

Diagnostic de complaisance

On pense au choix d'un enfant du sexe désiré. Le diagnostic chromosomique sur des biopsies de villosités choriales permet déjà le diagnostic de sexe à 9/10 semaines de grossesse, c'est-à-dire dans les délais légaux de l'IVG.

L'expérience des obstétriciens et des cytogénéticiens a montré que les demandes étaient exceptionnelles, et il n'y a pas eu une "dérive" redoutée ; cette situation repose peut-être tout simplement sur l'éthique des médecins impliqués dans ces diagnostics.
Il faut être attentif aux conséquences d'une médiatisation excessive des travaux sur le diagnostic préimplantatoire du sexe qui pourrait susciter une demande accrue.

Un dernier point doit retenir l'attention

Ce sont les contraintes médicales de ces diagnostics génétiques avant l'implantation qui impliqueraient le recours aux techniques de procréation médicalement assistée chez des couples féconds.

Il s'agit donc d'une déviation dans les indications de la procréation médicalement assistée, si des couples féconds entrent dans ce circuit avec toutes ses contraintes et ses aléas.

Sur le plan de l'acte médical : dans le cas d'un diagnostic sur l'embryon *in vitro* et une réimplantation des embryons reconnus normaux, ce n'est que dans 20 % des cas que la grossesse ira à terme bien que l'œuf implanté soit normal (ce sont les chiffres favorables de succès de la FIVETE (Fécondation in vitro et transfert embryonnaire), d'où la nécessité d'analyser un grand nombre d'embryons qui seront conservés congelés en vue d'implantations ultérieures, en cas d'échec ou en cas de désir d'un second enfant.

Avec le diagnostic prénatal *in utero,* tel qu'il est réalisé actuellement, dans le cas, de loin le plus fréquent, de maladies récessives autosomiques ou liées au chromosome X, 75 % des fœtus sont normaux ; les grossesses vont à terme avec naissance d'un enfant normal. On remplacerait donc les traumatismes physiques et psychologiques du diagnostic prénatal et de l'interruption de grossesse par les traumatismes physiques et psychologiques de la FIVETE, ceci, chez un couple fécond qui supportera mal des échecs répétés.

On constate que les équipes travaillant dans un centre de procréation médicalement assistée sont, pour la plupart d'entre elles, coupées des recherches effectuées dans le domaine de la génétique et qu'elles n'ont pas une vision claire des difficultés technologiques de l'application des méthodes de diagnostic et des données génétiques des indications médicales.

Il y a un effort d'information et de pédagogie à développer vers ces équipes.

Mots clés

Dépistage génétique - Détermination du sexe - Diagnostic préimplantatoire - Diagnostic prénatal - Essai avec bénéfice individuel - Essai sans bénéfice individuel - FIV - Moratoire - PMA - Recherche sur l'embryon - Transfert d'embryon.
Développement foetal - Enseignement médical - Expérimentation animale - Maladie héréditaire - Recherche génétique - Recherche internationale.

AVIS SUR L'ORGANISATION ACTUELLE DU DON DE GAMÈTES ET SES CONSÉQUENCES.

N°20 **18 juillet 1990**

Avis

Le Comité consultatif national d'éthique, ayant pris connaissance de l'application des décrets portant réglementation des activités de procréation médicalement assistée (PMA), estime que la situation créée comporte des risques graves du fait que les agréments recouvrent sans distinction l'utilisation de gamètes intra ou extraconjugaux, distinction impossible actuellement en l'absence d'une législation.

Les risques sont
1- d'ordre médical : risques de transmission de maladies infectieuses en particulier de transmission du virus du SIDA, en raison de la possibilité de recours à du sperme frais de donneur ; risques de transmission de maladies héréditaires ; risques de consanguinité ;
2- d'ordre éthique : risques de non-respect du principe fondamental de non-commercialisation des organes et tissus humains.

Soucieux de la gravité de la situation nouvellement créée, le Comité rappelle la nécessité :
1- d'observer, en matière de don de gamètes, la règle du bénévolat ;
2- de ne pas recourir au sperme frais en cas d'utilisation de sperme de donneur ;
3- de limiter strictement le nombre des centres de PMA habilités à recueillir, traiter, conserver les gamètes provenant de donneurs. Le nombre doit être fixé en tenant compte, d'une part, de l'importance limitée des indications et d'autre part, de la nécessité d'une taille minimale de la population desservie par un même centre ;
4- de n'autoriser, pour ce type d'activité, que les centres de caractère public (établissements publics ou établissements privés sans but lucratif et associés au service public) ; cette disposition garantit l'exigence de non-commercialisation ;
5- de confier à ces centres le contrôle des indications et la responsabilité de la distribution, tout en permettant une utilisation, aussi bien en secteur privé qu'hospitalier.

Le résultat recherché ne peut être atteint que par l'intervention indispensable et urgente de dispositions législatives.

Rapport

Le Comité consultatif national d'éthique, dans son avis du 23 octobre 1984 sur les problèmes éthiques nés des techniques de reproduction artificielle, avait déclaré "que les opérations et recherches qui découlent des techniques de reproduction artificielle ne doivent plus être menées qu'au sein d'équipes agréées et sans but lucratif". Plus récemment (état actuel des études conduites par le Comité concernant les dons de gamètes et d'embryons : décembre 1989), le Comité a rappelé que "la procréation par don de gamètes ou d'embryons n'est, en tout état de cause, envisageable, sur indication médicale, qu'au bénéfice de couples hétérosexuels stables. Elle doit être pratiquée dans le cadre de centres agréés de caractère public sous responsabilité médicale, strictement réglementés et en très petit nombre ".

Cette nécessité d'un contrôle, aussi bien qualitatif que quantitatif, des pratiques de procréation médicalement assistée (PMA), tout particulièrement lorsqu'il y a recours au don de gamètes, avait été admise par les pouvoirs publics.
En avril 1988, deux décrets (n°s 88327 et 88328) ont apporté une réglementation des activités de PMA qui, pour leur partie biologique, sont définies comme "recueil de sperme, traitement des gamètes humains en vue de la fécondation, leur conservation, la fécondation in vitro et la conservation des œufs humains fécondés en vue d'implantation". On notera qu'aucune distinction n'est faite dans ces décrets entre les activités de PMA intraconjugales et les activités de PMA ayant recours à des gamètes étrangers au couple. Une telle distinction ne pouvait en effet que s'appuyer sur une disposition législative toujours en attente.

Une commission de médecine et de biologie de la reproduction, prévue par le décret, a été chargée de proposer à l'agrément du Ministre, d'une part des centres cliniques, d'autre part des établissements autorisés à pratiquer les activités biologiques de PMA. 76 centres cliniques ont été autorisés, ainsi que 81 établissements précités, ces derniers se répartissant en nombre à peu près égal entre établissements hospitaliers publics et laboratoires d'analyse biologique médicale, c'est-à-dire des structures privées. Du fait de l'impossibilité de distinguer les activités concernant le don de gamètes, chaque centre a reçu une autorisation globale pour l'ensemble des traitements de gamètes.

Ainsi, l'application stricte du décret aboutit à une situation paradoxale. On comptait en France une vingtaine de banques de sperme ; on peut en voir demain le double ou le triple. En outre, un nombre assez important de laboratoires d'analyse biologique médicale a reçu une autorisation de "préparation du sperme frais en vue d'insémination". Rien n'interdit qu'ils considèrent cette autorisation comme s'appliquant à du sperme étranger au couple, alors qu'elle visait implicitement la seule utilisation intraconjugale.

La situation créée par cette multiplication possible des banques de sperme comporte des risques graves, au plan de la santé publique et au plan éthique. Au plan de la santé publique, comment sera-t-on assuré de la rigueur technique permettant d'éviter les accidents de transmission de maladies infectieuses (maladies sexuellement transmissibles, virus du SIDA) ou de transmission de maladies héréditaires et les risques de consanguinité du fait de l'emploi d'un même donneur sans limitation du nombre des conceptions obtenues ? On peut craindre également que les indications bien précises auxquelles doit répondre ce type de PMA (stérilité prouvée ou risque important de maladie héréditaire) ne soient plus respectées. Au plan éthique, les craintes sont aussi vives.

Depuis 1973, les structures existantes, implantées en secteur hospitalier public, se sont imposées des principes inspirés du don du sang, qui relèvent de dispositions législatives (articles L 666 à L.677 du code de la santé publique) : gratuité du don, anonymat des donneurs, non profit à l'occasion de la préparation et du conditionnement.

Elles assuraient par ailleurs un contrôle des indications et assumaient la responsabilité de l'ordre des délivrances en fonction exclusive des dates d'enregistrement des demandes. Ainsi, tout en permettant l'utilisation du sperme indifféremment en secteur privé ou hospitalier, était obtenue une totale garantie de non-commercialisation des spermes provenant de donneurs bénévoles. Comment l'agrément de structures telles que les laboratoires d'analyse médicale, non soumises à la règle de non-profit, sera-t-il dorénavant compatible avec l'exigence fondamentale de non-commercialisation des organes de tissus humains ?

Mots clés

Banque de sperme - Commercialisation du corps humain - Contamination de substance biologique - Don anonyme - Etablissement agréé - FIV - Insémination artificielle - Maladie héréditaire - Maladie sexuellement transmissible - PMA - SIDA.
Congélation - Donneur de sperme - Donneuse d'ovule - Législation - Transmission.

AVIS SUR LA NON-COMMERCIALISATION DU CORPS HUMAIN

N°21 **13 décembre 1990**

Avis

Dès le début de son activité, le Comité consultatif national d'éthique s'est trouvé placé devant la nécessité d'un choix fondamental : s'emploierait-il d'abord à définir une doctrine qu'il traduirait dans ses avis ou, de manière pragmatique, dégagerait-il cette doctrine au fil de ses travaux ? Préférant la seconde méthode, il a retenu certains principes qui ont progressivement orienté ses prises de position. Les deux rapports de synthèse : *Recherche médicale et respect de la personne humaine, Ethique et connaissance*, contiennent la somme de ces principes lesquels constituent des éléments essentiels des avis rendus de 1984 à 1990.

Parmi les plus constants d'entre eux, il faut citer la non-commercialisation du corps humain. Voici à ce sujet quelques exemples :
Dès 1984, nous écrivions : "Les prélèvements de tissus effectués sur l'embryon ou le fœtus mort, lorsqu'ils sont légitimes, ne sauraient donner lieu à rémunération" (cette phrase a été reprise en 1989 à propos de la transplantation de tissus nerveux) ; et encore en 1984, à propos des essais sur l'homme : les sujets peuvent recevoir "une indemnisation tenant compte des diverses contraintes subies, toute rémunération étant exclue" ; enfin cette même année 1984, à propos des mères dites de substitution : "il est inacceptable qu'une telle opération puisse être lucrative".
En 1986 : "Les donneurs de gamètes ou d'embryons" ne peuvent être rémunérés et les organismes ou personnes détenant des embryons humains ne peuvent poursuivre, à l'occasion de leur gestion, un but lucratif".
En 1987 : "L'homme ne peut être autorisé à vendre ses propres cellules" ;
En 1989 : "Le don d'embryon ne peut faire l'objet d'aucune rétribution ; la non-commercialisation du don d'embryon est un principe intangible ...
En 1990, il est recommandé d'observer en matière de don de gamètes les règles du bénévolat et de n'autoriser pour ce type d'activité que les centres respectant l'exigence de non-commercialisation. Enfin, les rapports généraux précités développent les principes considérés, respectivement dans leurs pages 42 à 47, et 72-73. Rappelons spécialement ce passage du rapport *Éthique et connaissance* : "La position du droit français sur ce problème est claire. Il n'admet pas la commercialisation du corps humain. Le corps n'étant pas une chose, on ne saurait l'utiliser ou le faire utiliser comme tel ; par exemple, le sang et les organes sont hors commerce, une position peu fréquente dans le monde".

Il est par conséquent normal que le Comité se livre à une étude spécifique sur les problèmes posés par les liens entre la bioéthique et l'argent.

Un groupe de travail a été constitué, à cette fin, courant 1990. Il ne pourra certainement pas aboutir avant la fin de l'année 1991. Mais déjà les premières études menées permettent au Comité d'énoncer quelques considérations qui ne seront vraisemblablement plus remises en cause. Elles tendent à exprimer l'idée, traduite dans les diffé-

rents avis précédemment cités, que ni le corps humain, ni une partie du corps humain, ne peuvent être vendus ou achetés. Cette affirmation est conforme à la leçon du droit français. Il n'est pas inutile de déterminer le domaine et par suite les limites de ce principe.

Dire que le corps humain est hors commerce ou encore hors marché, c'est formuler deux propositions complémentaires : d'une part, le corps de l'homme, ou l'un de ses éléments ne peuvent être l'objet d'un contrat, d'autre part, il ne peut être négocié par quiconque. Ainsi un organe tel que le rein, ne saurait être vendu par celui d'où il provient, et, fût-il cédé gratuitement, être vendu par un tiers quelles que soient les incitations du receveur éventuel ou de son entourage. Ces incitations pourraient aller jusqu'à engendrer des chantages sur les personnes dépendantes, comme par exemple les détenus ou toute minorité dominée. Il y va de la dignité de l'être humain de ne pas tirer finance de son amoindrissement physique même temporaire.
On perçoit ainsi toutes les conséquences qui, au cas de solution contraire, pourraient être déduites de la misère économique, dans la partie la plus vulnérable de la population et chez les populations les plus vulnérables. Cette notion s'étend à tout élément séparé du corps qui ne saurait devenir assimilable à une marchandise, fut-ce par le biais d'un instrument juridique tel que le brevet. Il faut ici rappeler les termes de l'article 3 de la loi n° 76-1181 du 22 décembre 1976 qui coïncident avec la position du Comité : “Sans préjudice du remboursement de tous les frais qu'ils peuvent occasionner, les prélèvements (---) ne peuvent donner lieu à aucune contrepartie pécuniaire”.

Nous avons marqué notre opposition à la commercialisation très au-delà de ce cas qui intéresse quiconque accepte, contre argent, de réduire son potentiel physique. Nous estimons que doit être tout autant prohibé le commerce par l'individu du foetus, de l'embryon, de gamètes, de tissus, de cellules. Nous donnons ainsi l'interprétation la plus extensive possible à la notion de dignité du corps humain. L'utilisation acceptée par atteinte, si faible soit-elle, à l'intégrité corporelle ne saurait s'accommoder d'autres finalités que celle de la santé.

Ceci étant posé, il convient cependant d'admettre que l'argent ne peut être banni tout au long de la chaîne des travaux scientifiques. Exiger l'absence de but lucratif n'équivaut pas à imposer l'activité bénévole aux chercheurs et aux médecins. On ne paie pas le corps ou les organes du corps, on ne les vend pas, mais pour autant le droit n'est pas contesté d'une rétribution du travail auquel il est procédé à partir d'eux. Ce qui se traduit alors en argent, ce n'est pas le corps ou l'un de ses éléments, c'est le travail d'observation, de prélèvement, d'analyse, de transformation qu'ils rendent possible. Nous avons décrit cette situation dans notre rapport de 1987 sur l'utilisation des cellules humaines et de leurs dérivés : “Ce qui est en cause n'est plus un produit du corps humain, mais un dérivé sous forme de substance fabriquée. Par conséquent, à la phase de recueil du produit, succède celle de sa transformation. Ce qui fait l'objet d'un prix, ce n'est pas une part du corps humain, c'est le travail fourni et la substance qui en résulte”. Nous ne pouvons que maintenir ces énonciations qui fixent les critères d'application du principe de non-commercialisation.

Le Comité a voulu, sans attendre, marquer sa position, conscient des menaces qui pèsent sur ce principe en fait et en droit, dans divers pays. Il en détaillera les implications dans son rapport définitif pour démontrer qu'à cet égard l'intervention de l'argent écartant le stimulant de la solidarité ou de la générosité serait un frein à l'éthique de la recherche. Il tentera de montrer aussi que l'argent peut également en être un levier, dans la mesure où les objectifs de rentabilité et d'efficacité s'ouvriront à la réflexion éthique en ce qui concerne notamment l'affectation des crédits dans les secteurs public ou privé et le choix de leurs bénéficiaires. Ainsi la dignité de l'homme, critère éthique fondamental, trouvera, au regard de l'argent, sa vraie place et sa plus utile protection.

Ce problème sera traité dans une autre partie de l'étude en cours.

Mots clés

Commercialisation du corps humain - Rémunération - Prélèvement, transfusion et transplantation - Mère de substitution - Dignité.
Profit - Donneuse d'ovule - Donneur de sperme - Don du sang - Don d'embryon - Coût et bénéfice - Economie.

AVIS SUR LA THÉRAPIE GÉNIQUE.

N° 22 **13 décembre 1990**

Avis

Les progrès des connaissances en génétique ouvrent la possibilité d'actions au niveau du génome de la cellule humaine visant à la correction d'une anomalie génétique responsable d'une maladie héréditaire ou à l'introduction d'un gène gouvernant la production d'une protéine conférant à cette cellule une action thérapeutique.

Le Comité consultatif national d'éthique émet un avis favorable aux recherches chez l'homme, dans ce domaine, sous réserve du respect des conditions suivantes :

- il convient de limiter les possibilités de thérapie génique aux seules cellules somatiques, et d'interdire formellement toute tentative de modification délibérée du génome des cellules germinales et toute thérapie génique comportant le risque d'une telle modification. Dans cet esprit, il convient d'interdire le transfert de gènes par des vecteurs viraux dans l'embryon humain du fait des risques d'atteinte des cellules germinales.
- dans le domaine des maladies héréditaires, les recherches de thérapie génique ne doivent être envisagées que pour des maladies résultant d'une anomalie concernant un seul gène (maladies monogéniques), et entraînant une pathologie particulièrement grave.

Si, en application de la loi n° 88-1138 du 30 Décembre 1988 modifiée, des protocoles de recherches sur le génome humain étaient soumis aux Comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale, il serait hautement souhaitable que ces Comités consultent le Comité consultatif national d'éthique avant de rendre leur avis.

Rapport scientifique

Les progrès, dans la connaissance de la structure moléculaire, de l'organisation et de la régulation des gènes permettent d'envisager la possibilité de corriger une anomalie génétique au niveau du génome de la cellule. Seule, la thérapie génique somatique (1) peut être un objectif de recherches, il faut exclure formellement toute tentative de thérapie génique des cellules germinales qui pourrait modifier de manière transmissible le capital génétique humain.

(1) Thérapie génique germinale (germen) : modification du capital génétique des cellules reproductives (ovocytes et spermatozoïdes et leurs précurseurs), qui aurait pour conséquences une modification du génome de tout l'individu.
Thérapie génique somatique (soma) : modification du capital génétique concernant seulement des cellules non reproductrices de l'organisme, qui n'atteindrait qu'un organe ou qu'un système cellulaire.

Les données expérimentales permettant d'envisager une thérapie génique reposent essentiellement sur des observations portant sur des systèmes cellulaires et sur des modèles animaux, l'introduction de gènes dans une cellule *in vitro* ou *in vivo* étant devenue une technique courante dans la recherche.
D'importantes questions se posent qui n'ont pas encore obtenu de réponses satisfaisantes, et certaines ne pourront être obtenues que par des essais sur l'homme.

Questions concernant le fonctionnement normal du gène

Les questions concernant le fonctionnement normal du gène sont les suivantes :

1- l'introduction du “nouveau gène” dans la cellule, et dans le génome, soit au hasard, soit si possible à un site spécifique ;
2- le pouvoir prolifératif des cellules génétiquement modifiées et la persistance de ces caractères dans les cellules issues de la cellule initialement traitée ;
3- l'activité de ce “nouveau gène”, caractères quantitatifs et qualitatifs de la protéine produite, conservation des mécanismes assurant la régulation physiologique de cette activité, possibilité de compenser une déficience cellulaire structurale.

Questions concernant les éventuels effets pervers

Les éventuels effets pervers sont dus :

1- à l'activité mal contrôlée du gène introduit ;
2- au vecteur utilisé pour l'introduction du gène ; le plus souvent, ce sont des “éléments” de rétrovirus (donc se pose le problème de l'oncogénèse) ;
3- à d'autres perturbations imprévisibles dans l'organisation et le fonctionnement d'autres parties du génome perturbées par l'introduction du nouveau gène ; activation d'un oncogène.

Les données générales sur les maladies géniques : dans certaines, il s'agit de l'absence de la protéine, défaut qui pourrait être corrigé par un gène produisant la protéine normale ; dans d'autres, il s'agit de la production d'une protéine anormale. Faut-il envisager aussi l'élimination des cellules produisant le gène délétère qui viendrait en concurrence du gène normal nouvellement produit ? Dans d'autres situations comme les hémoglobinopathies, il faudrait que les cellules greffées produisent une quantité de protéines en quantité suffisante pour s'ajuster à la production naturelle endogène de la chaîne non intéressée par le défaut génique.

Questions concernant les méthodes pour atteindre les cellules cibles à traiter

Dans certaines maladies, les cellules cibles, responsables de la pathologie, ne pourraient être atteintes que grâce à un vecteur introduit par voie générale (vecteur viral, en particulier). Dans l'état des connaissances, une telle thérapie n'est pas envisageable. En outre, on ne pourrait exclure les risques de l'atteinte de cellules germinales par ces vecteurs viraux réalisant alors une thérapie génique germinale, ceci en particulier dans le cas de l'embryon *in utero*.

Tout récemment, des techniques de transfert direct d'un gène dans des tissus in vivo

ont été expérimentées sur l'animal, en particulier dans le tissu musculaire qui représenterait une situation favorable pour une technique de micro-injection (myopathies) et au niveau de l'épithélium pulmonaire par une pulvérisation de vecteurs viraux (mucoviscidose).
Dans l'état des connaissances, il n'est pas envisagé d'introduire par voie générale un "vecteur" porteur de gène ; mais il est prévu de se limiter au traitement des cellules cibles en dehors de l'organisme, ceci réduisant le champ des applications possibles de la thérapie génique à des erreurs géniques s'exprimant dans des cellules circulantes, pratiquement des cellules nucléées du système hématopoïétique. Cette thérapie *in vitro* pourrait être contrôlée avant d'envisager la réinjection des cellules traitées.

Seules quelques maladies monogéniques peuvent être candidates à ce protocole de thérapie génique qui, pour l'instant, n'est envisagée que pour la correction du déficit en adénosine désaminase (maladie rare) et du déficit en purine nucléoside phosphorylase (maladie exceptionnelle).

Les autorités américaines viennent de donner leur accord pour un protocole de thérapie génique concernant le déficit en adénosine désaminase (2). Le nombre d'enfants atteints est de quelques unités chaque année et le protocole restreint les indications aux cas où les thérapeutiques substitutives actuelles auraient été inefficaces. Il s'agit donc d'un essai très limité. Une question qui se pose est de savoir si les cellules ainsi traitées et réinjectées vont être compétitives vis-à-vis de leurs homologues non traitées présentes dans la circulation sanguine.

Une expérimentation réalisée aux Etats-Unis a apporté une première réponse sur le devenir de cellules hématopoïétiques ayant subi l'introduction *in vitro* d'un nouveau gène et ayant été réinjectées dans l'organisme. Il ne s'agit pas d'une expérimentation de "thérapie génique", mais d'une expérimentation de thérapie du cancer : il s'agit de sélectionner un certain type cellulaire "*tumor infiltrating lymphocytes TIL*", cellules qui auraient une action spécifique sur certaines cellules cancéreuses.

Pour apprécier *in vivo* l'"efficacité" de ces cellules, elles sont "marquées" *in vitro* avec un gène de résistance à la néomycine introduit dans leur génome, permettant ainsi de les "tracer" dans leur action antitumorale locale à la suite de leur réinjection. Ces premiers essais ont conduit à envisager un nouveau protocole dans lequel un gène codant le "*tumor necrosis factor*" *(TNF)* est inséré in vitro dans les lymphocytes TIL qui sont réinjectés dans le but d'obtenir une production locale (autour de la tumeur) de TNF, conférant à ces cellules une action thérapeutique.

---

(2) Le déficit en adénosine désaminase (ADA) entraîne un déficit immunitaire très grave. Récemment, un traitement substitutif (PEG-ADA) a été mis au point ; mais il demande des injections répétées et est particulièrement onéreux. La quantité d'ADA permettant de corriger le déficit est variable et, en cas de thérapie génique, les cellules traitées productrices d'ADA n'ont pas besoin d'un système de régulation, ce qui rend les conditions de cet essai particulièrement favorables.

Considérations éthiques

Des limites doivent être apportées aux objectifs de la "thérapie génique chez l'homme" :

1- il faut exclure formellement toute tentative de thérapie génique germinale. Outre les risques d'une modification transmissible au génome humain, cette thérapie se heurte à des objections quant à son éventuelle réalisation pratique : dans un premier temps, il faudrait analyser les embryons cultivés in vitro pour sélectionner ceux porteurs du déficit à corriger ; et il est difficile d'imaginer une réimplantation après thérapie génique puisqu'en même temps on disposera d'embryons chez lesquels on aura fait un diagnostic d'absence du déficit (une telle pratique serait en contradiction avec l'avis du CCNE du 18 juillet 1990) ;

2- il faut envisager seulement la correction d'un défaut génétique spécifique conduisant à une pathologie grave chez un sujet, et exclure formellement toute modification des caractères génétiques généraux physiques, la taille par exemple) ou psychiques (comportement).

Dans ces limites, l'éventuelle application d'une thérapie génique de cellules somatiques chez un sujet malade n'est pas fondamentalement différente de la greffe d'organes, de moelle en particulier. Les succès de la transplantation de moelle chez les enfants thalassémiques illustrent cette démarche.

A défaut de traitements disponibles, la thérapie génique somatique s'avérera peut-être la seule voie envisageable pour certaines maladies héréditaires.

Mots clés

Anomalie monogénique - Avis du CCNE - Diagnostic préimplantatoire - Maladie héréditaire - Recherche génétique - Recherche sur l'embryon - Thérapie génique germinale - Thérapie génique somatique.
CCPPRB - Expérimentation animale - Expérimentation humaine - Génome humain - Loi Huriet de protection des personnes - Protocole de recherche.

AVIS CONCERNANT DES GREFFES INTRACÉRÉBRALES DE TISSUS MÉSENCÉPHALIQUES D'EMBRYONS HUMAINS CHEZ CINQ MALADES PARKINSONIENS DANS UN BUT D'EXPÉRIMENTATION THÉRAPEUTIQUE.

N° 23 **13 décembre 1990**

Avis

Le Comité consultatif national d'éthique a été saisi d'une demande d'avis concernant "l'autorisation de pratiquer des greffes intracérébrales de tissus mésencéphaliques d'embryons humains chez cinq malades parkinsoniens dans un but d'expérimentation thérapeutique".

En Octobre 1989, le Comité a recommandé "que, pour le moment tout au moins, les tentatives thérapeutiques de la maladie de Parkinson par greffes ne soient pas entreprises en France". Cet avis défavorable était fondé essentiellement sur les autogreffes de medullo-surrénales dont les dangers sont certains alors que leur efficacité est douteuse. Pour les greffes de tissus d'embryons humains, il était précisé alors, que, "dans la double éventualité où les difficultés techniques de préparation de cellules mésencéphaliques d'embryons humains seraient surmontées et où la greffe de ces cellules entraînerait une amélioration appréciable et durable, les objections d'ordre éthique perdraient de leur pertinence".

Depuis, des éléments scientifiques nouveaux sont apparus, les plus importants dus à l'équipe suédoise de Lindvall :
- la démonstration, chez des malades parkinsoniens, que des greffons de tissus embryonnaires mésencéphaliques peuvent libérer de la dopamine, (dopamine marquée décelée par tomographie par émission de positrons, après injection de DOPA marquée par du Fluor radioactif).
- l'amélioration clinique observée chez quelques malades après ces greffons.

En outre, les risques que l'implantation stéréotaxique fait courir aux malades sont relativement faibles.

A ce jour, le nombre de malades greffés qui ont été sérieusement étudiés (sur une période relativement courte d'ailleurs), est très faible.

Ceci justifie le nouveau projet soumis au Comité par une équipe pluridisciplinaire centrée autour des services de neurologie et de neurochirurgie de l'hôpital Henri Mondor à

Créteil. Dans le cadre d'une collaboration entre diverses équipes européennes travaillant de façon analogue, le projet français a pour but d'évaluer l'action thérapeutique des greffes de tissus embryonnaires chez cinq malades dont l'évolution sera suivie pendant plusieurs années.

Le Comité rappelle que le prélèvement de cellules d'embryons devra suivre l'avis du 22 Mai 1984 et, en particulier, les directives déontologiques et médicales.

• La décision et les conditions (date, technique etc...) de l'interruption de la grossesse ne doivent en aucun cas être influencées par l'utilisation ultérieure possible ou souhaitée de l'embryon ou du foetus. La technique d'expulsion doit être choisie sur des critères exclusivement obstétricaux en veillant à préserver l'avenir obstétrical de la femme.

• Une totale indépendance doit être établie et garantie, entre l'équipe médicale qui procède à l'I.V.G. et l'équipe susceptible d'utiliser les embryons ou les foetus.

Dans ces conditions, un avis favorable est donné pour ce projet d'expérimentation thérapeutique limité à cinq malades.

Le Comité souhaite être tenu informé de l'évolution clinique de ces patients, tant sur le plan de la maladie de Parkinson que des effets secondaires éventuels du traitement contre le rejet de greffe.

Mots clés

Expérimentation humaine - Greffe intracérébrale de tissu foetal - Maladie de Parkinson - Risque et bénéfice.
Don anonyme - IVG - Recherche internationale.

AVIS SUR LES RÉDUCTIONS EMBRYONNAIRES ET FOETALES.

N°24 **24 juin 1991**

AVIS

Les réductions embryonnaires ou foetales consistent à éliminer, en cas de grossesses multiples, un ou plusieurs embryons ou foetus sans interrompre le processus de développement des autres. Elles ont donc pour effet la suppression d'une personne humaine potentielle et peuvent entraîner pour la femme et la famille de lourdes conséquences morales et psychologiques. Elles ne sauraient être entreprises, à défaut de toute autre possibilité, sans motif d'une exceptionnelle gravité.

Ces considérations conduisent le Comité consultatif national d'éthique à formuler l'avis suivant :

1 - Il est hautement souhaitable que les cas de recours nécessaires à la réduction embryonnaire ou foetale se raréfient. Aussi, dans un souci de prévention, les recherches en vue d'une meilleure compréhension et d'un meilleur contrôle de l'ovulation et des transferts d'embryons doivent-elles être attentivement poursuivies.

C'est ainsi que, sauf exception justifiée par des arguments solides et strictement médicaux et en l'état des connaissances, le nombre des embryons transférés ne devrait pas dépasser trois.

2 - Les traitements qui sont de nature à entraîner des grossesses multiples et, par suite, conduisent à envisager des réductions embryonnaires ou foetales, tels que stimulations ovariennes, transferts d'embryons, ne doivent pas être engagés sans une information complète destinée à provoquer chez les patientes auxquelles il appartient de prendre une décision, avec le concours de l'équipe médicale, une réflexion approfondie sur leurs suites possibles.

3 - Les médecins qui utilisent ces techniques doivent être parfaitement formés, prendre pleine conscience de leurs prolongements éventuels tant pour le couple que pour les enfants à naître et tenter d'éviter que les grossesses multiples provoquées par un geste médical ne soient plus nombreuses que dans la nature. La possibilité d'opérer une réduction embryonnaire ou foetale ne saurait excuser ou légitimer un manque de prudence dans la mise en oeuvre de ces techniques.

4 - L'application éventuelle de la loi du 17 janvier 1975 sur l'interruption de grossesse, à la réduction embryonnaire ou foetale, pose un problème juridique non encore résolu. Néanmoins, le Comité estime que la réduction embryonnaire ne devrait pas trouver sa justification hors du cas de détresse ou de nécessité thérapeutique. Quant à la réduction foetale, son indication ne saurait être que strictement thérapeutique.

5 - Une disposition législative devrait être élaborée pour encadrer ces réductions comportant notamment deux conditions :

• L'acceptation ou le refus écrit de la patiente concernant une réduction embryonnaire,

• Une déclaration obligatoire
- anonyme pour les patientes,
- nominative pour les praticiens.

Considérations scientifiques

• Les réductions embryonnaires ou foetales sont des arrêts volontaires du développement d'un embryon, ou d'un foetus, ou de plusieurs, lors de grossesses multiples.

• Elles se font généralement autour de 2 à 3 mois de grossesse. Elles peuvent, exceptionnellement, être pratiquées plus tardivement.

• Les réductions, réalisées sous échographie, sont pratiquées, soit par aspiration si la grossesse est de moins de 2 mois, soit par injection d'un produit hyper-tonique dans l'embryon ou le foetus. Cette dernière technique est la plus employée, même en cas de grossesse débutante, car elle entraîne peu de risques d'avortement spontané des embryons restants. Actuellement, dans les grossesses débutantes, les embryons dont on stoppe le développement sont les embryons les plus accessibles : il n'y a pas de choix délibéré. Il en va différemment dans les réductions foetales.
Aussi, il parait utile de traiter d'une part, de la réduction embryonnaire précoce, et d'autre part, de la réduction foetale.

La réduction embryonnaire précoce

1 - Causes de l'apparition d'une telle technique

Grâce à l'échographie, les grossesses multiples sont décelées très tôt, elles ont un mauvais pronostic et elles ont considérablement augmenté ces dernières années.

LES GROSSESSES MULTIPLES ONT UN MAUVAIS PRONOSTIC OBSTÉTRICAL , surtout pour les enfants mais aussi, dans une moindre mesure, pour les femmes.

• *Pour les enfants* : les risques de prématurité et d'hypotrophie importants entraînent un risque de décès et, en cas de survie, un risque de retard mental et moteur. Quelques chiffres pour traduire cette situation : en 1987 une étude anglaise, reconnue valable pour la France par le Ministère de la Santé, donne les chiffres suivants de mortalité périnatale, (mortalité durant les 6 jours après la naissance, comprenant les morts-nés)
- grossesse mono-foetale : 9,4°/°°
- grossesse gémellaire : 42,8°/°°
- grossesse triple et plus : 126,9°/°°.

Une étude française, portant sur des grossesses de 4 embryons ou plus, complète ces chiffres en montrant un taux de mortalité de 50% de ces cas avec un risque sensible de handicap majeur pour les enfants survivants.

D'ailleurs, les enfants nés de grossesses multiples ne vont pas tous en réanimation mais tous restent un mois en centre de néonatalogie.

• *Pour les femmes*, les risques majeurs augmentent ; sur le plan gynécologique, risque de rupture utérine, hémorragies cataclysmiques ; sur le plan général, risques de complications cardio-vasculaires graves.
Aucune statistique n'existe dans ce domaine mais tous les accoucheurs sont formels sur la réalité de l'augmentation des risques.

Il faut d'ailleurs souligner que ces grossesses multiples obligent les femmes à rester alitées 4 à 6 mois.

Donc, aux grossesses multiples correspondent des grossesses à risques.

LES GROSSESSES MULTIPLES ONT UN MAUVAIS PRONOSTIC FAMILIAL

Des études faites à l'INSERM, par des pédiatres, montrent que les problèmes posés aux familles par des naissances multiples (3 et au-dessus) sont réels et lourds.

D'ailleurs, les familles se sont réunies en associations pour essayer de s'apporter un soutien mutuel.

• *Les problèmes sont d'ordre psychologique.*

Les mères, même les mieux organisées, ont la sensation intense d'être incapables de faire face aux événements.
Elles sont débordées sur le plan matériel ; un exemple : pour les triplés 18 biberons sont à préparer et à donner à raison d'une demi-heure par biberon, c'est-à-dire plus de 9 h 00 de travail seulement pour nourrir les enfants.
Elles sont débordées sur le plan éducatif : il leur faut apprendre à connaître trois enfants ou davantage simultanément.
Elles regrettent de ne pouvoir le faire pour chacun avec autant de soin, de présence, qu'elles le souhaiteraient, de n'avoir pas le temps de les bercer.
Elles ont l'impression d'être devenues des machines à élever.
Paradoxalement, elles rêvent d'avoir un seul enfant qu'elles pourraient élever tranquillement.
Ces mères se sentent aussi dépossédées d'elles-mêmes : aucun temps libre ne leur reste pour elles-mêmes.

Ces problèmes n'épargnent pas les pères :

- quelques uns abandonnent avant la naissance ; sur 49 triplés dont s'occupe la Caisse d'Allocations Familiales de Paris, trois sont de familles monoparentales.
- un certain nombre, au bout de 2 à 3 ans, ne tolèrent plus cette vie et s'en vont.

• *Les problèmes sont d'ordre économique et financier,* aggravés par la disparition d'un salaire ; si la mère travaillait, il lui est impossible de continuer son travail à l'extérieur.
Le logement : "on peut agrandir son coeur, mais pas la chambre" disait une mère.

• *Les problèmes sont aussi d'ordre social.* L'isolement est grand :

Il est difficile de se déplacer avec 3 ou 4 enfants : ne serait-ce que pour aller au jardin public, ou faire accepter 3 enfants dans une crèche.
Il est difficile d'avoir une garde ; par exemple, une babysitter viendra une fois, mais ne reviendra pas. La famille plus ou moins proche accepte difficilement de recevoir un tel nombre d'enfants ; même les crèches, les garderies, sont réticentes à recevoir 3 à 4 enfants d'une même famille.

Les aides spécifiques, face à ces problèmes, sont minimes : la seule aide légale est la prolongation de l'allocation jeune enfant de 3 mois à un an. Des aides éventuelles peuvent être apportées par les Caisses d'Allocations Familiales qui font généralement très peu. En outre, il n'existe aucune priorité pour le logement et la crèche.

Aussi, ne faut-il pas s'étonner que de nombreuses mères subissent des dépressions ou que des couples se dissolvent.

Nous n'avons pas encore d'étude sur l'état psychologique des enfants de ces familles,

mais si les conditions familiales sont si difficiles, on ne peut que s'inquiéter sur leur avenir.

OR, LES GROSSESSES MULTIPLES ONT NETTEMENT AUGMENTÉ CES DERNIERES ANNÉES.

Quelques chiffres communiqués par le Ministère de la Santé concernant l'accouchement gémellaire et plus

1970 : 800
1986 : 8160
1989 : 8630

L'INSERM précise concernant les accouchements triples et plus

1970 : 80 ;
1987 : 197, pour un nombre de naissances stable.

D'après cet organisme, les grossesses de 3 et plus augmentent depuis 1987 de 30% chaque année.

Cette augmentation de grossesses multiples semble due surtout aux thérapeutiques employées dans le traitement de la stérilité :la stimulation ovarienne et la FIV.

-*La stimulation ovarienne* consiste à provoquer une ovulation chez les femmes n'ayant pas d'ovulation, ou une ovulation de mauvaise qualité.

Le déclenchement de cette ovulation doit être contrôlé par des dosages hormonaux et des échographies afin d'éviter que trop d'ovocytes ne parviennent à maturité en même temps et ne soient fécondés dans le même cycle.

Cette technique, quoique bien codifiée de nos jours, est de maniement délicat. De l'avis des praticiens les plus expérimentés, le risque de grossesses multiples ne peut jamais être éliminé totalement avec une telle thérapeutique.

-*La Fiv-* Généralement plusieurs embryons sont transférés “in utero” pour augmenter les chances de grossesse, les échecs étant dûs surtout, semble-t-il, à la non-implantation de l'embryon.

Après des excès indiscutables, le nombre d'embryons transférés par les équipes de référence est le plus souvent de 3, cette limitation posant d'ailleurs de manière plus aiguë le problème des embryons surnuméraires.

C'est aux stimulations ovariennes que le nombre des grossesses multiples semble surtout dû, comme le prouve une enquête récente.

Sur 107 grossesses triples :

5% sont spontanées
37% sont dues à la FIV
54% sont dues à la stimulation ovarienne
6% sont d'origine inconnue.

sur 138 grossesses quadruples :

0% sont spontanées
22% sont dues à la FIV
74% sont dues à la stimulation ovarienne.

L'INSERM confirme ces données concernant la grossesse triple et plus
- 1/4 spontanée
- 1/4 FIV
- 1/2 stimulation ovarienne.

2 - Les indications de la réduction embryonnaire

LES INDICATIONS SONT THÉRAPEUTIQUES, actuellement, dans la très grande majorité des cas. Cette technique est proposée par le médecin à la patiente dans deux situations :

Dans les grossesses de 4 embryons et plus

Les risques sont tels, pour les futurs enfants et pour leurs mères, que les accoucheurs sont d'accord pour proposer une réduction embryonnaire aux femmes : en général le nombre d'embryons est ramené à 2 .

La réduction embryonnaire, par contre, n'est pas proposée aux patientes dans les grossesses de 3 embryons, le risque de prématurité étant, certes, important mais bien moindre. Une étude, faite à Port-Royal, donne, dans ce cas, les chiffres suivants :

- Accouchements

entre 5 mois 1/2 et 6 mois 1/2	6%
entre 6 mois 1/2 et 7 mois 1/2	28%
entre 7 mois 1/2 et 8 mois 1/2	61%
au-delà de 8 mois 1/2	5%

Il y a donc risque de prématurité, mais pas de grande prématurité, la majorité des accouchements se faisant entre 7 mois 1/2 et 8 mois 1/2.

Dans certaines pathologies utérines (utérus mal formé), ou générales (diabète, hypertension),

LES INDICATIONS PEUVENT ETRE DE CONVENANCE, demandées par des femmes qui s'estiment en situation de détresse. Des patientes pensent ne pas pouvoir élever en même temps plusieurs enfants.

Ces demandes peuvent être formulées dans des grossesses multiples (3 - 4 embryons) induites par la thérapeutique, mais elles sont rares car les patientes stériles désirent ardemment des enfants. En outre, celles-ci sont préparées à une telle éventualité, connaissent les effets de leurs traitements.

Ces demandes peuvent être faites lors de grossesses gémellaires ou multiples survenues spontanément. Les femmes sont d'autant plus demanderesses dans ces cas, qu'elles ont déjà un ou plusieurs enfants et qu'elles ne s'attendaient pas à une telle éventualité.

MAIS, QUELLES QUE SOIENT LES INDICATIONS DE LA RÉDUCTION EMBRYONNAIRE, LA DÉCISION EST TOUJOURS DIFFICILE À PRENDRE.

Pour la future mère, car celle-ci souhaite un enfant et même souvent des enfants.

• Or, recourir à la réduction embryonnaire :

- C'est accepter de faire le deuil d'un ou plusieurs futurs enfants en se référant à des statistiques médicales et pour éviter de futurs problèmes matériels et psychologiques.

La tentation est forte alors de se culpabiliser pour n'avoir pas le courage d'accepter le risque médical et les problèmes à venir.

- C'est accepter de porter pendant 6 ou 7 mois un ou plusieurs embryons morts.

- C'est accepter, pour les futurs enfants restants, peut-être des problèmes psychologiques importants. Comment vivront-ils plus tard le fait que, pour qu'ils soient vivants et en bonne santé, l'on ait détruit leurs frères ou soeurs ?

• Ne pas recourir à la réduction embryonnaire :

C'est prendre le risque de perdre 1 ou 2 ou tous les enfants à la naissance. C'est accepter aussi, pour de longues années, des problèmes matériels et financiers.

Pour le médecin, ne pas faire une réduction embryonnaire c'est faire prendre des risques obstétricaux à ses patientes. Mais, faire une réduction embryonnaire, c'est un geste mortifère.

Aussi, certains gynécologues refusent-ils catégoriquement.
Certains acceptent sous condition : réduction thérapeutique ou réduction d'un embryon sur 3 si le couple n'a pas d'enfant ou réduction de 2 embryons si le couple a déjà des enfants.
D'autres enfin acceptent toute demande si elle est faite avant dix semaines de grossesse, estimant que l'on entre alors dans le cadre de la loi sur l'interruption volontaire de grossesse.

La décision de réduction, ou de non réduction, peut être source de conflit entre les médecins et leurs patientes, certaines femmes reprochant aux médecins leurs pressions "inadmissibles", certains médecins reprochant aux femmes leur "irresponsabilité". Il reste souhaitable que la mère et le couple responsables de leurs enfants prennent la décision avec le concours de l'équipe médicale.

3 - Le nombre de réductions

Il n'existe pas de statistique et nous n'avons aucun chiffre dans ce domaine.

Une indication émanant en 1988 de la Maternité de l'Hôpital de Clamart est à noter ; sur 1600 grossesses à leur début, il y a eu 7 réductions embryonnaires, toutes faites à la suite de stimulations ovariennes, réalisées dans le service pour un cas, en province et à l'étranger pour les autres.

D'ailleurs, le problème de leur déclaration se pose : faut-il les soumettre aux conditions de la loi du 17 janvier 1975 ?

La réduction foetale (au-delà de six mois)

1 - Les indications de cette technique

Elle est envisagée dans trois cas :

- l'un des embryons est porteur d'une maladie létale "in utero ".
- l'un des embryons est porteur d'une anomalie mettant en jeu le ou les autres foetus, par exemple, excès de liquide d'un oeuf comprimant les autres embryons et empêchant leur développement. Ainsi, un foetus malade menace un ou des foetus apparemment en bonne santé.
- l'un des embryons est porteur d'une anomalie majeure : trisomie 21, spina bifida. Dans les grossesses monofoetales, ces anomalies sont généralement une indication à une interruption thérapeutique de grossesse.

2 -La conduite actuelle

Dans le premier cas (foetus porteur d'une maladie létale), la conduite habituelle consiste à ne rien faire, tout en surveillant étroitement l'autre foetus. En effet, le décès d'un foetus "in utero", dans la grande majorité des cas, a des répercussions négatives sur l'autre, ou les autres foetus, des anatosmoses vasculaires pouvant expliquer ce phénomène.

Dans le second cas (un foetus porteur d'une anomalie mettant en jeu le, ou les, autre(s) foetus), les médecins pensent qu'ils se doivent de sauver le foetus en bonne santé. Ils opèrent une réduction tout en sachant que dans 15% des cas ce geste entraîne la mort de l'autre foetus.

Enfin, dans le troisième cas (un foetus porteur d'une anomalie majeure non létale), les accoucheurs envisagent une réduction, tout en connaissant le risque de mortalité pour le foetus normal.

3 - Le nombre de réductions

Nous n'avons aucun chiffre officiel, mais il semble que leur nombre soit faible.

A titre indicatif : dans le centre de diagnostic anté-natal de Port-Royal, le plus important de France, le Professeur Dumez indique que 30 réductions ont lieu chaque année. Il est regrettable qu'on ne puisse disposer que de renseignements fragmentaires.

Il semble donc, actuellement, que la très grande majorité des réductions embryonnaires, qu'elles soient précoces ou tardives, soient à visées thérapeutiques et tendent à prévenir la mort ou le handicap d'un ou plusieurs embryons ou foetus, parfois même de la mère.

Considérations juridiques, déontologiques, éthiques

La réduction embryonnaire ou foetale ne pouvait être envisagée à l'occasion du vote de la loi du 17 janvier 1975 sur l'interruption de grossesse. Cette technique médicale était inconnue à l'époque. On doit maintenant se demander s'il s'agit d'une interruption de grossesse et, par suite, s'il convient d'appliquer, en la circonstance, les dispositions de cette loi. La question est d'abord juridique, elle est également déontologique. Elle comporte aussi des implications éthiques.

Sur le plan juridique, nous nous bornerons à poser le problème sous ses différents aspects.

S'agissant de la réduction embryonnaire avant la dixième semaine, on peut penser qu'une grossesse multiple provoque parfois chez la femme l'état de détresse prévu par la loi et ce, pour des raisons physiques, psychologiques, économiques, sociales.

S'agissant d'une intervention plus tardive, dès lors qu'un des foetus est atteint d'une affection incurable, à la naissance, d'une particulière gravité, on se trouve dans la situation de l'article L162-12 du Code de la Santé Publique.

Dans les autres cas, si la demande de la femme ne répond pas à la notion de détresse, ou si l'affection décelée n'est pas majeure, on se trouve hors du champ de la loi.

Quelle que soit l'hypothèse, il faut se demander si la suppression d'un embryon ou d'un foetus, dans ces conditions, constitue un avortement. S'il en est ainsi, les deux premières situations envisagées entraînent l'exigence d'une conformité aux dispositions légales. Dans la troisième, l'interruption est légalement impossible.

Mais s'agit-il d'une interruption de grossesse au sens de la loi ?

On peut dire, contre cette interprétation, que la grossesse n'est pas interrompue et, en sa faveur, que l'article 1er de la Loi de 1975 énonce que l'être humain a droit au respect dès le commencement de la vie. En la circonstance, ce qui est véritablement interrompu c'est le développement de cet embryon ou de ce foetus. Quoi qu'il en soit, la réponse n'est actuellement contenue, ni dans la loi, ni dans la jurisprudence.

Il faut, sur ce point, se borner à noter que la réduction embryonnaire ou foetale s'applique à une femme qui désire procréer, alors que c'est une motivation inverse qui anime la femme dont on doit interrompre la grossesse.
Sur le plan de la déontologie, une partie des considérations scientifiques qui précèdent montrent quels dangers la grossesse multiple fait courir aux embryons ou aux foetus. Le sacrifice de l'un peut être la sauvegarde de l'autre. C'est un problème thérapeutique.

Sur le plan de l'éthique de la recherche, il convient d'examiner surtout la source des grossesses multiples et dans la mesure où les conséquences en sont néfastes, de déterminer les meilleurs moyens de les éviter.

Ainsi qu'il est relaté dans le rapport scientifique, deux origines peuvent être repérées pour les grossesses multiples : la stimulation ovarienne et les transferts d'embryons constitués "in vitro". Dans le premier cas, il s'agit d'améliorer l'ovulation chez les femmes en vue de remédier à leur stérilité. Dans le second cas, il s'agit d'accroître les chances de grossesse en vue de pallier la stérilité des femmes qui se prêtent à la technique de procréation médicalement assistée.
Le danger réside dans le manque de mesure de praticiens qui stimulent, ou qui transfèrent, parfois dépourvus d'une suffisante connaissance, ou prise de conscience de l'acte médical auquel ils se livrent. On peut craindre également que, la technique étant appliquée en toute lucidité quant aux suites éventuelles, la réduction ne soit considérée, non sans légèreté, comme une manière de résoudre la difficulté. Ces attitudes reviendraient à méconnaître, par ignorance ou par inconséquence, les graves effets possibles tant physiques que psychologiques, pour la femme, de la réduction embryonnaire.

Dans ces divers cas, de louables efforts de recherche et le désir de réussite pourraient, s'ils n'étaient tempérés par la vision de certaines conséquences, entraîner des effets néfastes. Pareille mise en garde est bien du ressort de l'éthique.

Mots clés

Consentement écrit - Embryon surnuméraire - Enseignement médical - Facteur socio-économique - FIV - Grossesse compliquée - Grossesse multiple - Loi sur l'IVG 1975 - Personne potentielle - Réduction embryonnaire - Rôle du médecin - Stimulation ovarienne - Stress psychologique - Transfert d'embryon.
Consentement parental - Embryon - Foetus - Législation - Maladie grave - Responsabilité -Stérilité.

Avis sur l'application des tests génétiques aux études individuelles, études familiales et études de population. (Problèmes des "banques" de l'ADN, des "banques" de cellules et de l'informatisation des données).

N°25 | 24 juin 1991

Avis : *Les tests génétiques*

Les progrès de la génétique humaine permettent l'investigation des caractères génétiques individuels sur un seul échantillon d'ADN.
Ces techniques ont déjà conduit à des avancées spectaculaires dans l'acquisition des connaissances et les programmes de recherches en cours devraient encore accélérer ces progrès. L'application des connaissances ainsi acquises apporte déjà des possibilités de diagnostic dans des maladies génétiques graves.
Mais ces applications conduisent à mettre en balance leurs conséquences bénéfiques pour l'individu et pour la Santé publique et leurs éventuels effets pervers à ces deux niveaux.
En pratique, il est bien difficile d'établir une frontière nette entre recherche et application, il y a toujours intrication et superposition au moins partielle.

Dans ce domaine des règles éthiques sont indispensables.

Au niveau individuel

Le génome d'un individu, parce qu'il relève de son être plutôt que de son avoir, ne peut pas être l'objet de commerce, tout comme les autres composants physiques de sa personne.
Cette "non propriété" ne s'oppose pas à une recherche ou analyse des éléments constituant le génome.

Cette analyse doit présenter une utilité évidente pour celui qui s'y soumet ou sa famille, ou doit participer à un programme de recherches jugé utile par la Communauté scientifique.

- Le prélèvement, pour fins d'analyse, de l'ADN doit demeurer un acte médical et ne relever que d'une indication médicalement reconnue.

- Toute détermination de caractères du génome d'un individu ne devra être entreprise qu'après une information directe sur les analyses prévues et qu'après s'être assuré de la compréhension complète des implications éventuelles de la connaissance des résultats, avec un délai de réflexion.
Le consentement du sujet est donné pour des analyses spécifiques. L'extension des investigations à des caractéristiques du génome dans un domaine étranger à celui pour lequel le consentement a été donné au moment du prélèvement devra faire l'objet d'une nouvelle information et d'un nouveau consentement. Il est possible de demander le retrait du prélèvement.

- Chaque individu doit, en principe, être tenu au courant des éventuels résultats des investigations et être informé clairement de leur signification. Mais, comme ces résultats, qu'il s'agisse de diagnostics de certitude ou de diagnostics de probabilité, peuvent avoir des conséquences sur la vie et le comportement de l'individu ayant compris la portée éventuelle de ces analyses sur sa vie, chacun peut, dès le moment du prélèvement, demander à ne pas être informé des résultats.
Pour certaines recherches fondamentales, en particulier celles cherchant à déterminer des facteurs de risque dans des maladies multifactorielles où aucune attitude préventive n'est sérieusement envisageable, il serait préférable de préciser avant le prélèvement qu'aucun résultat, quel qu'il soit, ne sera communiqué.

- Aucun résultat sur les caractères du génome d'un individu ne doit être communiqué à ses parents, à des tiers et à tout organisme public ou privé sans son consentement formel. La communication des résultats dans le cadre d'un diagnostic médical devra se faire par l'intermédiaire d'un médecin pouvant donner toute l'information sur leur signification.

- L'individu dont le génome devrait être analysé doit avoir la capacité juridique de donner un consentement et doit pouvoir comprendre la signification des résultats.
Dans le cas contraire, (mineurs...), les examens devraient être réservés à des situations exceptionnelles où la connaissance de caractères du génome est indispensable à l'analyse de la transmission d'un gène muté responsable d'un maladie monogénique, répondant à la demande d'un diagnostic dans la famille.

- Les parents peuvent demander l'analyse d'un génotype de leur enfant, seulement si la maladie liée à ce génotype peut se déclarer avant 18 ans ou peut bénéficier de mesures préventives instaurées avant 18 ans.

- Une femme enceinte avec un risque de maladie monogénique grave peut demander le diagnostic prénatal du génotype de l'enfant qu'elle attend.

- Un prélèvement chez un mineur dans un seul but de recherche ne doit être envisagé qu'après avoir soumis le protocole à un Comité d'éthique.

Les études familiales

Les études familiales du génotype sont indispensables, soit pour la recherche d'acquisition des connaissance en génétique, soit pour les applications dans des buts diagnostiques. Il peut ne pas y avoir coïncidence entre la famille biologique et la famille

légale et toute divulgation est à rejeter. La connaissance de caractéristiques génétiques n'appartient pas collectivement à la famille biologique.

- Toutes les règles énumérées au niveau individuel doivent être respectées et s'appliquer à tous les membres de la famille, qu'ils soient potentiellement à risque ou non, la qualité de l'information représentant une des règles les plus importantes avant tout prélèvement.
Les méthodes d'accès aux différents membres d'une famille doivent respecter certaines règles :

- Le sujet demandeur devra contacter lui-même les membres de sa famille, éventuellement assisté par un médecin car il peut lui être difficile d'expliquer techniquement la demande.

- Il est difficilement concevable que des personnes, ignorant la nature de l'affection dont est atteint un parent et l'objet de l'étude génétique, puissent être sollicitées directement à partir de leurs coordonnées transmises par un parent. Dans les maladies neuro-psychiatriques, le sujet peut ne pas jouir d'un discernement suffisant pour appréhender le problème pour lui-même et peut répandre dans sa famille un message involontairement altéré. Il appartient au médecin d'informer soigneusement et directement chaque personne pressentie.
Les mêmes difficultés peuvent se poser si c'est un mineur qui est le point de départ de l'étude familiale. L'accès aux membres de la famille devra se faire par l'intermédiaire de ses parents.

La qualité de l'information et la formation des praticiens

La qualité de l'information est le support indispensable de toutes les applications de tests génétiques.
Il faut insister sur le caractère urgent d'assurer la formation des praticiens dans ce domaine par l'enseignement de la génétique médicale et l'organisation pratique de cette activité médicale non encore reconnue comme spécialité.

Les registres, les banques d'ADN, l'informatisation

Les banques d'ADN impliquent nécessairement l'informatisation de données nominatives concernant les différentes personnes ayant fait l'objet de prélèvements de cellules conservées dans la banque. De ce fait, toutes les règles définies pour la tenue et l'utilisation des registres médicaux sont applicables, conjointement, à ces banques elles-mêmes et aux registres qui en sont le complément nécessaire.

Ces règles ont été définies dans l'Avis de principe, émis par le Comité le 6 mai 1985, ainsi que dans divers autres Avis qui ont précisé et complété celui-ci. Elles sont les suivantes :

1) la tenue des registres devrait être réservée à un petit nombre de Centres, agréés par une autorité publique et présentant toutes les garanties nécessaires sur le plan scientifique et éthique. Le même principe devrait valoir pour les banques d'ADN.

2) les exigences du secret médical impliquent que le Centre tenant un registre soit placé sous l'autorité d'un médecin et que celui-ci accepte de se considérer, à l'égard des praticiens lui transmettant les informations enregistrées, comme un consultant, lié bien entendu par le secret médical, et devant faire connaître aux praticiens en cause son sentiment sur le diagnostic et la thérapeutique qu'appelle le cas signalé.

3) la loi du 6 janvier 1978 sur l'Informatique, les Fichiers et les Libertés implique que toute personne intéressée :

a- dûment avertie de la faculté qu'elle a de s'opposer à la transmission des renseignements (donc aussi de l'ADN prélevé) la concernant, n'ait pas manifesté d'opposition, en pratique, ait donné un accord écrit à cette transmission ;
b- ait accès, à tout moment, par l'intermédiaire d'un médecin de son choix, aux renseignements enregistrés ;
c- soit avertie de son droit de demander, si elle a un motif sérieux de le faire, la suppression du registre des renseignements la concernant, donc le retrait de la banque, de son ADN.

4) Le Comité ne s'estime pas qualifié pour se prononcer sur la question de savoir si le prélèvement et la transmission de cellules humaines à un banque d'ADN, et l'insertion corrélative de renseignements nominatifs dans un registre, entre dans le champ d'application de la loi du 20 décembre 1988, modifiée le 23 janvier 1990, laquelle exige qu'avant d'entreprendre une recherche sur l'être humain, tout investigateur soumette le projet au Comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale, ayant son siège dans la région où l'investigateur exerce son activité.

5) Il devrait être interdit à tout tiers, notamment employeur ou entreprise d'assurances, non seulement d'avoir accès aux renseignements contenus dans un registre, donc par une banque d'ADN, ce qui est déjà impliqué par les règles précédentes, mais aussi de demander aux intéressés eux-mêmes la production des éléments d'information les concernant, dont dispose le registre ou la banque d'ADN.

6) La recherche des empreintes génétiques et leur utilisation devraient être subordonnées à l'autorisation préalable d'une juridiction, appréciant si cette recherche ou utilisation est justifiée en droit et en fait.

Il est souhaitable que le législateur, seul en mesure de donner leur entier effet à certaines, au moins, des garanties ainsi énumérées, adopte les mesures nécessaires à cette fin.

Considérations générales

Les progrès de la génétique moléculaire ont ouvert un immense champ d'investigation des caractères génétiques individuels.
Comme dans toute recherche, on doit distinguer *l'acquisition des connaissances* qui ne posent pas de problèmes éthiques nouveaux, et *l'utilisation des connaissances* acquises qui conduit à mettre en balance les conséquences bénéfiques pour l'individu et la santé publique et les éventuels effets pervers à ces deux niveaux.
Dans la pratique, il est bien difficile d'établir des séparations nettes et il y a toujours intrication et superposition au moins partielle.

L'ADN

Il convient d'abord de rappeler quelques caractéristiques de l'ADN (Acide desoxyribonucléique) et les possibilités ouvertes par son analyse grâce aux techniques de biologie moléculaire.

- L'ADN, support de toute information génétique d'un individu, est présent dans son intégrité dans toute cellule nucléée de l'organisme, d'où la possibilité de l'étudier à partir de prélèvements variés (sang, sperme, bulbe de cheveu...).

- Extrait de cellules, l'ADN est stable et peut être conservé assez facilement pendant très longtemps, d'où la constitution de "banques" d'ADN. Des techniques d'amplification génique permettent de synthétiser in vitro un nombre très important (des millions) de copies d'un segment précis d'ADN.

- Certaines cellules sanguines (lymphocytes) peuvent être immortalisées et conservées dans l'azote liquide, d'où la constitution de "banques de cellules" qui permettent d'obtenir, quand on le désire, d'importantes quantités d'ADN.

Donc, avec un seul échantillon, on a toute l'information génétique d'un individu, non seulement celle qu'on sait déceler aujourd'hui et pour laquelle le prélèvement a été fait, mais aussi toutes les informations génétiques qu'on saura mettre en évidence dans l'avenir.

Le champ d'application

1. Les maladies dont le mode de transmission génétique est connu

Dans le domaine des maladies monogéniques, l'analyse de l'ADN par biologie moléculaire a bouleversé ce domaine de la pathologie. Ces progrès ont permis :

- d'abord la localisation précise du gène responsable sur un segment du chromosome, c'est la cartographie génétique

- puis dans quelques cas, l'isolement et la caractérisation du gène, et ensuite l'identification de la protéine (myopathie, mucoviscidose).

La localisation des gènes responsables de ces maladies (et, par la suite, l'identification du gène), repose sur de vastes études familiales.
La technique d'analyse est "le marquage" du segment de chromosome porteur du gène muté, grâce à une liaison étroite avec des polymorphismes de l'ADN. On ignore

le plus souvent la signification de ces caractères polymorphes, mais situés à proximité du gène et si possible de part et d'autre, ils permettent, dans une famille, de suivre la transmission du gène, ce qui fait que dans une famille, le gène muté se trouvera "lié" à la forme "A" d'un marqueur et, dans une autre famille, à la forme "B", d'où la nécessité d'étudier de manière extensive chaque famille sur plusieurs générations.

Après les recherches sur la localisation du gène, cette analyse de liaison avec un polymorphisme est utilisée quotidiennement pour les diagnostics demandés par les familles, pour connaître les sujets porteurs sains du gène muté (en particulier dans les maladies liées au sexe), et pour, éventuellement, permettre un diagnostic prénatal.
En outre, la constitution des banques d'ADN ou de banques de cellules de sujets atteints permet, après leur décès, d'offrir aux familles des possibilités de diagnostic, c'est ce qui a été réalisé pour des maladies génétiques.
Ces études génétiques familiales et ces banques sont donc indispensables pour les diagnostics ; même lorsque le gène est connu, la même maladie peut résulter d'un grand nombre de mutations et il faut connaître les mutations dans chaque famille pour leur offrir des possibilités de diagnostic.
Il faut penser que ces informations devraient être conservées et disponibles pendant un temps long (au moins 20 ans) pour assurer les possibilités de diagnostic aux générations suivantes. Ces informations familiales comporteront en outre des renseignements sur les filiations (légitimes ou illégitimes) qui devront rester secrets.

2. Les recherches sur les facteurs génétiques pouvant jouer un rôle dans les maladies non monogéniques : maladies multifactorielles.

Ces recherches sont surtout orientées vers les maladies neuro-psychiatriques (schizophrénie, maladie maniaco-dépressive, maladie d'Alzheimer...), les cancers, les maladies cardio-vasculaires, les maladies auto-immunes. Les recherches tentent de découvrir des facteurs moléculaires de risque génetique, de les localiser et de les identifier.

Grâce à ces "gènes de susceptibilité" on pourrait déterminer des groupes de sujets à risque accru et, dans ces groupes, mettre en évidence d'autres facteurs favorisants (génétiques, environnementaux...). Une conduite préventive pourrait, après une appréciation de sa valeur, être éventuellement envisagée.
A l'inverse de la situation dans les maladies monogéniques où c'est un diagnostic de certitude d'un gène muté, même si l'expression clinique de la maladie peut varier, dans les maladies multi-factorielles, il s'agit toujours d'un diagnostic de probabilité.
Dans le domaine du cancer, on connait pratiquement pour tous les types de cancer des formes héréditaires, qui sont fréquentes pour certains cancers (rétinoblastome par exemple), mais rares pour d'autres. Des gènes de susceptibilité à divers cancers ont déjà été localisés. Grâce à ces gènes de susceptibilité, le dépistage de sujets à risque pourrait permettre, soit de prévenir l'apparition de ces tumeurs si des facteurs environnementaux favorisants sont connus, soit de déceler plus précocement les tumeurs en sélectionnant des groupes à risque accru et ainsi instituer une attitude thérapeutique, soit, après la découverte de la tumeur, apporter des éléments pronostiques conduisant la thérapeutique.
Dans le domaine neuro-psychiatrique, la situation est, et demeurera, plus complexe : la nosologie reste soumise à des révisions fréquentes, la pénétrance génétique est incertaine, l'étude du rapport entre facteurs liés aux gènes et à l'environnement humain souffre de lacunes méthodologiques, et les retombées de toute recherche, tant sur l'environnement que sur le sujet, sont spécialement lourdes.

Pour toutes ces recherches on envisage de larges études familiales avec constitutions de banques d'ADN et de banques de cellules. Pour de nombreuses maladies multifactorielles, il est douteux que la stratégie basée sur la localisation de gènes grâce à des marqueurs génétiques polymorphes, qui a été couronnée de succès pour les maladies monogéniques, soit la seule stratégie. Dans ce domaine, il s'agit de recherches impor-

tantes pour l'acquisition des connaissances, mais dans l'optique d'une application, le "bénéfice" éventuel pour l'individu, les familles et la Santé publique est à long terme et aléatoire.

3. Tests d'identification génique

Les polymorphismes de l'ADN peuvent être utilisés comme test d'identification génétique (ce sont les techniques d'empreinte génétique, *DNA fngerprint*) (voir l'avis du CCNE du 19 décembre 1989).
Leur utilisation dans le domaine pénal (identification de cadavre, viol...) demande la connaissance de la répartition de ces caractères polymorphes dans la population. Par exemple, un caractère polymorphe rare dans une région peut être fréquent dans une autre. Les services scientifiques associés à la police souhaitent donc connaître la répartition de ces caractères polymorphes dans des populations particulières (c'est ce qui s'est passé à New-York). Dans notre pays, s'il est assez facile d'avoir une idée de la répartition de ces caractères dans les populations régionales, le problème des territoires d'outre-mer (Antilles par exemple) ou des groupes d'immigrants (Maghreb...) est beaucoup plus délicat.

Problèmes et orientations éthiques

Les problèmes éthiques concernent deux objets connexes mais différents :
- le recueil, l'utilisation, la conservation et la diffusion de l'information génétique d'un individu obtenue par les tests.
- le recueil, la conservation, la transmission et l'utilisation à terme de l'ADN, élément du corps humain et support d'informations génétiques.

Certaines exigences éthiques devraient être respectées lors de ces diverses opérations.

Le respect de l'autonomie

Il y a lieu de respecter le droit de l'individu à prendre une décision "informée" sur la pratique d'un examen qui pourrait révéler la présence d'un gène muté ou de susceptibilité dans son capital génétique et, quel qu'en soit le résultat, pourrait avoir un effet profond sur sa vie.

Pour ce faire, trois conditions sont essentielles :
- une liberté de choix en dehors de toute coercition.
- une compréhension complète des implications d'une telle décision.
- le sujet demandeur doit avoir la capacité juridique de donner un consentement éclairé.

Cette exigence d'autonomie s'appliquera non seulement au sujet de qui émane la première demande dans une famille à risque mais aussi à tous les autres membres de la famille, qu'ils soient potentiellement à risque ou non, et ceci sur plusieurs générations.

La constitution de ces banques d'ADN posera différents types de problèmes.
Au moment du prélèvement de sang à l'ensemble d'une famille, comment sera faite l'information à chacun de ses membres, quel type de pression fera-t-on pour obtenir du sang de sujets réticents ? Le sujet demandeur doit contacter lui-même les membres de sa famille, cette demande pouvant être longue et délicate.
Il est difficilement concevable que des personnes ignorant l'objet de l'étude génétique, éventuellement même la nature précise de l'affection dont est atteint leur parent, puissent être sollicitées directement par un médecin qui aurait obtenu du malade ou de ses parents leurs noms et adresses.

Pour les maladies où les possibilités de diagnostic existent, c'est, en général, la nécessité d'assurer un diagnostic prénatal à des femmes enceintes qui motive l'ensemble de la famille.
Qu'en sera-t-il lorsqu'il s'agit seulement d'un programme de recherches ?

Dans les maladies neuro-psychiatriques, le patient peut ne pas jouir d'un discernement suffisant pour appréhender le problème pour lui-même et il peut répandre dans sa famille un message involontairement altéré. Il appartient alors au médecin-psychiatre d'informer soigneusement et directement chaque personne pressentie.

Comment justifier le prélèvement chez des mineurs dans un seul but de recherche ?

Le droit de savoir

Il faut tenir chaque sujet au courant des éventuels résultats et l'informer clairement de leur signification. Mais la connaissance peut limiter l'autonomie de l'individu.
Ce peut être la situation dans les maladies monogéniques où la connaissance peut modifier le comportement d'un sujet, par exemple dans les maladies liées au sexe, connaissance chez une femme d'être conductrice de la maladie (myopathie, hémophilie...), dans les maladies dominantes, connaissance d'être porteur du gène muté, donc d'être atteint dans l'avenir (chorée de Huntington). Il peut donc refuser d'avoir connaissance des résultats.
Plus complexe pourra être la connaissance d'une probabilité, c'est le cas des gènes de "susceptibilité". Un sujet chez lequel est mis en évidence un gène de susceptibilité à un cancer ou à une maladie neuro-psychiatrique, sans autre conséquence que des examens systématiques pour transformer, éventuellement et après combien de temps, la probabilité en certitude, sera-t-il autonome ? Il peut se poser la question de l'opportunité de communiquer les résultats d'un caractère du génome qui conduirait seulement à une évaluation probabiliste d'un risque d'une affection grave sans qu'aucune conduite préventive efficace puisse être conseillée et entreprise.

Peut-on dire à un enfant son "destin biologique" ?

"Le hiatus entre les possibilités de prédire qui augmentent rapidement et les possibilités d'attitudes préventives et curatives s'élargit avec l'impatience de la société d'utiliser prématurément les résultats des recherches, soulevant ainsi d'importantes questions éthiques". (Eric Lander).

"On ne peut affirmer qu'à n'importe quel progrès dans la recherche biologique doit correspondre un élargissement du "droit de savoir" des particuliers et des institutions publiques ou privées. Il faut trouver un point d'équilibre entre les bénéfices qui peuvent être apportés par l'analyse de l'ADN et d'autres valeurs d'ordre juridique et social" (Stefano Rodota).

La confidentialité et le respect de la vie privée.

Le secret médical doit être respecté, non seulement vis-à-vis de tiers mais aussi vis-à-vis des autres membres de la famille.
Toute détermination de caractères de génotype d'un individu ne devrait être entreprise que s'il a spécifiquement donné son autorisation. Il peut se poser la question de l'extension des recherches à des caractéristiques dans un domaine qui est étranger au domaine pour lequel l'autorisation a été donnée au moment du prélèvement (du fait des possibilités de conservations de l'ADN par exemple).
Aucune information sur le génotype d'un individu ne devrait être donnée sans son consentement formel.
Les études familiales peuvent mettre en évidence la nature extraconjugale de filiation

qui est méconnue ou cachée, mais dont la connaissance sur le plan biologique est indispensable pour l'interprétation des résultats et éventuellement pour leur utilisation dans un but diagnostique.
Ces informations peuvent avoir des effets bénéfiques pour l'individu, pour sa santé, pour ses projets familiaux. Elles peuvent aussi avoir des effets pervers. Il va se poser le problème de l'utilisation de ces informations à l'embauche, dans les assurances et dans toute autre institution qui a un intérêt organisationnel ou financier d'éviter des risques.

A côté de l'intérêt de protéger certains sujets à risque lié à une activité professionnelle (sensibilité à une substance toxique par exemple), il y a danger de marginaliser des groupes de sujets, du fait de risques généraux de santé.
D'une manière plus générale, va se poser le problème de la gestion de ces données génétiques et de leur informatisation, en particulier dans les “banques d'ADN”. Cette gestion est indispensable car les renseignements obtenus dans ces familles doivent pouvoir servir éventuellement aux générations futures de ces familles (par exemple pour les enfants qui sont nés grâce aux diagnostics).

L'information et la formation des praticiens

Toutes ces règles de conduite reposent, en pratique, sur l'information et sa rigueur, et, par voie de conséquence, sur une bonne formation des praticiens dans ce domaine. Or, le caractère récent des applications des recherches fondamentales en génétique fait que les praticiens n'ont généralement pas reçu cet enseignement pendant leurs études.
La génétique médicale, clinique et biologique, n'est pas encore une spécialité reconnue et structurée. Il n'y a pas de cursus d'enseignement spécialisé, d'internat qualifiant, et la génétique n'est pas officiellement une spécialité médicale.

Devant la demande qui s'accroît et la nécessité d'une information de qualité, si on veut éviter des dérives, il est important que cet aspect pratique de l'application soit envisagé, avec avec autant de serieux et de moyens qu'est mise en œuvre la recherche fondamentale en génétique.

Mots clés

Anomalie monogénique - Assurance - Commercialisation du corps humain - Consentement éclairé - Consentement écrit - Dépistage génétique - Emploi - Empreintes génétiques - Enseignement médical - Etablissement agréé - Facteur de risque génétique - Filiation légitime - Génome humain - Maladie héréditaire - Prévention - Registre médical - Respect de l'autonomie - Sujet à risque - Test génétique.
Banque d'ADN - Cadavre - CCPPRB - CNIL - Décision de tribunal - Diagnostic prénatal - Famille - Fichier informatisé - Génétique - Identité génétique - Information du malade - Recherche à visée cognitive - Secret médical - Sujet mineur - Viol.

Avis concernant la proposition de résolution sur l'assistance aux mourants, adoptée le 25 avril 1991 au Parlement Européen par la Commission de l'Environnement, de la santé publique et de la Protection des Consommateurs

N° 26 24 juin 1991

Avis

La proposition de résolution sur l'assistance aux mourants, adoptée le 25 avril 1991 au Parlement Européen par la Commission de l'Environnement, de la Santé Publique et de la Protection des Consommateurs admet le recours à l'euthanasie dans les hôpitaux et les Centres de soins palliatifs.

Cette proposition appelle, de la part du Comité consultatif national d'éthique les observations suivantes :

1- Les soins palliatifs, tant par les progrès accomplis dans le soulagement des douleurs physiques, que par l'accompagnement attentif des malades et de leurs familles rendent très rares les demandes d'euthanasie. Une généralisation de la formation des médecins et des équipes soignantes, fondée sur les études dont les soins palliatifs continuent d'être l'objet, permettra d'en réduire encore le nombre.

2- La légalisation de l'euthanasie, même pour des cas exceptionnels, serait source d'interprétations abusives et incontrôlables : la mort serait décidée, à la demande du patient - une demande certes respectable -, mais dont l'ambivalence est profonde.

Parfois aussi, interviendraient des considérations économiques, hospitalières, familiales ou idéologiques, sans rapport avec sa détresse.

3- Depuis les origines, la vocation du médecin est de prévenir, de soigner et de soulager les souffrances. Inclure par des dispositions légales l'euthanasie dans sa mission en trahirait la finalité et jetterait sur les équipes soignantes un soupçon qui serait, à son tour, pour tous les malades et leurs familles, une cause d'angoisse.

4- Cette disposition nouvelle manifesterait une prise de pouvoir exorbitante sur la vie d'une personne ; elle implique, en outre, une définition de l'homme nécessairement restrictive. La Commission du Parlement Européen ne mesure, en effet, la dignité de l'homme qu'à son degré d'autonomie et de conscience. Or, la dignité de l'homme tient à son humanité même. Les dommages physiques infligés par la maladie ne saurait attenter à cette qualité inaliénable.

Le Comité consultatif national d'éthique, qui a rappelé à maintes reprises le principe fondamental du respect de la dignité humaine, entend le proclamer à nouveau, tandis que se déploie une réflexion sur les conditions de la fin de la vie.

5- En vertu de ce principe, il considère que :

- l'acharnement thérapeutique déraisonnable, poursuivi au-delà de tout espoir, doit laisser place à l'apaisement des souffrances qui reste le devoir du médecin.

- La recherche visant à améliorer et à étendre la pratique des soins palliatifs doit être développée.

- La famille et les proches doivent être associés à cet accompagnement.

En conséquence, le Comité consultatif national d'éthique désapprouve qu'un texte législatif ou réglementaire légitime l'acte de donner la mort à un malade.

Mots clés

Accompagnement des mourants - Acharnement thérapeutique - Communautés européennes - Dignité - Enseignement médical - Equipe soignante - Euthanasie - Famille - Législation - Mort - Rôle du médecin - Soins aux mourants.
Centre de soins palliatifs - Déontologie professionnelle - Facteur socio-économique - Hôpital.

AVIS SUR LA NON COMMERCIALISATION DU GÉNOME HUMAIN

N° 27 **2 décembre 1991**

Avis

Le Comité consultatif national d'éthique s'est régulièrement soucié des problèmes éthiques relatifs aux progrès des connaissances en génétique et aux applications de ces progrès :

En 1985, un avis sur les problèmes posés par le diagnostic prénatal et périnatal.

En 1989, un avis sur la diffusion des techniques d'identification par analyse de l'ADN (technique des empreintes génétiques).

En 1990, un avis sur la thérapie génique.

En 1991, un avis sur l'application des tests génétiques aux études individuelles, études familiales, et études de population (problèmes des "banques" de l'ADN, des "banques" de cellules et de l'informatisation des données).

En outre, un groupe de travail prépare une réflexion sur l'eugénisme. Une séance des prochaines journées annuelles (18 décembre 1991) sera consacrée à cette réflexion.

Enfin, à la demande du Ministère de la Recherche, un document sur les considérations éthiques du programme Génome humain va être rendu public prochainement.

C'est un évènement récent, le dépôt d'une demande de brevets sur une série de gènes humains, qui conduit le CCNE a émettre le présent avis qui précise l'application au génome humain de l'avis de 1990 sur la non-commercialisation du corps humain.

Au surplus, cet avis sera un des éléments du rapport final sur le thème "éthique et argent".

Derrière les objectifs altruistes du programme Génome humain et son évidente importance en termes d'acquisition des connaissances, d'applications dans le domaine de la santé, apparaissent d'autres objectifs, liés à la compétition industrielle, aux conséquences redoutables sur le plan de l'éthique : les gènes détectés sont non seulement des informations utiles pour le monde scientifique, mais aussi des données de base pour des réalisations industrielles futures à travers des prises de brevets de séquences d'ADN ou des monopoles d'utilisation des informations contenues dans des banques de données.
Le brevet protégeant des fractions d'ADN apparaît, dans les conditions où il est revendiqué, comme constituant un détournement des conditions normales et éthiquement admissibles, en vue d'obtenir un avantage économique injustifié.

La différence entre découverte et invention trouve là une exemplaire application.

Sur le plan de l'éthique le problème posé par l'application des règles sur le brevet au génome humain se situe au confluent de principes auxquels le Comité attache une importance fondamentale.
L'un, sur lequel le CCNE a nettement pris position, est le principe intangible de la non-commercialisation du corps humain.
L'autre conduit à constater, à propos de cette affaire, que l'ensemble de l'information contenue dans le génome humain appartient au patrimoine commun de l'humanité : c'est un domaine de la connaissance qui ne peut faire l'objet de monopole.

Il est possible d'aller dans le sens de cette double exigence en s'appuyant sur la position suivante : les séquences d'ADN, codantes ou non-codantes, ne sont pas brevetables, elles doivent être considérées comme une information et déposées dans des banques de données accessibles à toute la communauté scientifique.

Des organisations internationales pourraient apporter leur concours à cette protection de la connaissance contre les dangers de monopolisation.

Ces principes n'excluent pas, pour autant, la protection brevetaire des produits ou procédés issus de ces bases de données lorsqu'ils sont le résultat d'une réelle inventivité et d'applications convenablement décrites et dont le caractère original a été prouvé.

Réflexions sur les problèmes éthiques des recherches sur le génome humain

Considérations générales

Parvenir à déchiffrer l'enchaînement chimique complet (ou séquence) des molécules d'acide désoxyribonucléique (ADN) présentes dans les 23 paires de chromosomes de l'homme, tel est le projet titanesque qu'ont conçu divers biologistes de par le monde. Titanesque, cet objectif l'est à coup sûr, au point que certains y ont vu l'équivalent d'un projet "Appolo" pour les Sciences de la Vie. Si l'on songe que l'information codée dans le noyau de nos cellules équivaut à 3,5 milliards de paires de bases nucléiques et que les séquenceurs automatiques les plus performants fournissent quelques milliers d'enchaînements nucléotidiques en quelques jours, on mesurera la somme d'efforts et de moyens nécessaires à la réalisation d'un tel projet et l'on ne sera point surpris que celui-ci requière des soutiens financiers et logistiques importants aux plans national ou international.
Ses protagonistes y voient, outre la possibilité de relever un véritable défi technologique (tant en instrumentation qu'en informatique appliquée), celle d'avoir accès à des données importantes sur la phylogénèse de l'homme mais plus encore quant à la localisation et à l'identification de la plupart de ses gènes. Rappelons, en effet, que sur les quelques 50 à 100 000 gènes dont on a supputé l'activité chez l'homme, guère plus de 1 800 ont été localisés sur nos chromosomes avec quelque précision et que fort peu ont vu leur séquence établie.

Le projet de séquençage du génome humain souffre d'une ambiguité dans la façon dont il fut présenté à l'opinion publique et aux instances de décision (Congrès américain et Conseil des Communautés Européennes) en vue de son financement. En cela, on peut y voir *un exemple de problème d'éthique de la recherche* plus particulièrement focalisé sur la nature de l'information scientifique fournie par les chercheurs aux pouvoirs publics.

Il est clair que le séquençage de gènes a un très gros intérêt quand il s'agit d'identifier des structures de protéines dont on sait qu'elles sont codées par ces gènes et qu'elles ont une fonction bien déterminée, soit dans l'expression d'un caractère héréditaire, soit dans la régulation de l'expression des gènes. Mais ce travail doit être orienté par la localisation préalable des parties relativement très limitées du génome codant directement. Quant aux parties non codantes du génome, l'étude de leurs fonctions régulatrices éventuelles impose un travail expérimental sur des lignées pures d'animaux de laboratoire. Etant donné le polymorphisme génétique, il est très peu probable que la connaissance des séquences de bases de la totalité d'un seul génome humain puisse apporter quelque information valable en ce domaine.

Ce projet est souvent justifié comme moyen de localiser et d'identifier les gènes responsables de maladies génétiques chez l'homme, qu'il s'agisse de maladies monogéniques ou de gènes de prédispositions de maladies diverses. En fait, il s'agit là d'une confusion avec un projet de cartographie sélective de régions du génome responsable de maladies génétiques bien répertoriées, le séquençage ne s'appliquant ensuite, de façon ciblée et limitée, qu'aux gènes préalablement localisés.

Ainsi, le projet de séquençage systématique du génome humain est souvent justifié par les buts du projet de cartographie sélective en ce que l'identification des gènes responsables de maladies en serait un sous-produit. Mais en fait, ces deux projets diffèrent profondément par leurs techniques, par la philosophie de la recherche et par l'ordre de grandeur des moyens nécessaires.

Il faut d'ailleurs signaler que la valeur scientifique proprement dite du premier projet a été contestée de plus en plus fortement par des biologistes et que cela a abouti à une modification sensible des priorités. Dans ses versions les plus récentes, ce projet, bien que gardant son titre de “Génome humain”, met l'accent sur *le séquençage de génomes d'organismes de laboratoires*, ne réservant à l'homme que le développement des techniques déjà existantes de *cartographie ciblée*.

Si l'on cherche à analyser la transmission d'information entre les chercheurs promoteurs du projet et le public, on est ainsi amené à distinguer, d'une part, les justifications présentées dans le but de déclencher l'intérêt enthousiaste des décideurs et, d'autre part, les véritables motivations des chercheurs au niveau de leur travail.

Les justifications pour le grand public et pour les décideurs ont largement bénéficié des ambiguïtés de la vulgarisation de la notion de *programme* génétique. Cette notion est reconnue comme métaphorique par les biologistes, désignant d'un mot l'ensemble des mécanismes -en fait très peu connus- par lesquels le génome détermine le développement d'un organisme avec tous ses caractères morphologiques et fonctionnels. Comprise littéralement, cette métaphore suggère l'existence d'un programme semblable à un programme d'ordinateur, inscrit dans la séquence des bases nucléotidiques des ADN. S'appuyant sur cette compréhension littérale du programme génétique, le projet de séquençage total du génome humain a été présenté comme celui du déchiffrage du “livre de l'homme” devant fournir une connaissance exhaustive de la nature humaine.

En tant que tel, ce projet a reçu une connotation prométhéenne et a pu être présenté comme un objectif grandiose que l'humanité se donne à elle-même, seule façon semble-t-il de convaincre les pouvoirs publics d'accepter les dépenses considérables

nécessaires à sa réalisation. Ainsi, les justifications du projet de séquençage total du génome humain sont beaucoup plus d'ordre symbolique que réel, quant à l'intérêt scientifique proprement dit de ce projet.

Par contre, les motivations réelles des défenseurs de ce projet semblent résider dans le souci de faire avancer la recherche fondamentale en biologie moléculaire, grâce aux retombées technologiques espérées en matière d'équipement de laboratoire dans les domaines du séquençage automatique et de l'informatique.

Enfin, il est intéressant de signaler un effet contre-productif de cette valorisation d'un projet type "déchiffrage du livre de l'homme".
L'utilisation littérale de la notion de programme génétique s'inscrit dans des *représentations de l'homme où la notion de personne est éliminée au profit de celle de machine programmée*. Outre que ces représentations sont non fondées d'un point de vue scientifique, elle sont dangereuses d'un point de vue éthique. En effet, elles renforcent l'idée fantasmatique suivant laquelle *la connaissance d'un programme permettra une maîtrise absolue de l'homme sur l'homme*. Certaines parties de l'opinion publique, notamment en Europe, prenant au sérieux une telle éventualité, loin d'en être transportées d'enthousiasme, en ont été terrorisées. Il en est résulté une peur panique devant tout ce qui est génétique, évidemment tout aussi injustifiée que la fascination qui était recherchée.

Il conviendra donc de porter une grande attention à l'information qui découlera des résultats liés au projet afin d'éviter toute amplification médiatique qui, s'agissant d'un thème particulièrement complexe, pourrait susciter de faux espoirs, ou à l'inverse de fausses inquiétudes.

Choix scientifiques et budgétaires

S'agissant tout d'abord des choix budgétaires -et des stratégies- qui s'y rapportent en termes de politique scientifique, il est clair que de telles entreprises sont fort coûteuses en personnel et en moyens financiers. Certes, comparés aux dépenses qui correspondent aux efforts militaires des nations, ces coûts sont de peu d'ampleur en valeur absolue. Il n'empêche qu'ils obèrent les budgets de recherche de façon sensible en valeur relative. Ainsi, aux Etats-Unis, une première tranche de 200 millions de dollars a été votée par le Congrès. La France a voté un budget de 50 millions de Francs pour 1991, qui devrait s'élever à 100 millions en 1992, sans compter les crédits affectés par ailleurs à des activités touchant de très près au projet lui-même, tels ceux consacrés au soutien du Centre d'Etudes du Polymorphisme Humain, ou ceux qu'ont également déjà affecté certaines associations caritatives (AFM) intéressées par l'étude des maladies génétiques. Le "projet français" sera conduit dans le cadre d'un groupement d'intérêt public (GIP) ayant la personnalité morale et financière. A coup sûr, les organismes publics de recherche devraient avoir une participation fort active à ces travaux (et les salaires des chercheurs et techniciens devraient être pris en compte si l'on voulait établir une estimation rigoureuse de l'effort national pris dans son ensemble).
Sans mésestimer l'intérêt scientifique du projet "génome", on doit donc remarquer qu'il représente un engagement financier d'autant plus important que sa crédibilité et son efficacité dépendent précisément de sa poursuite pendant une durée raisonnable, ce qui pourrait freiner le développement d'autres activités en recherche biomédicale. Considérant que, dans le cadre actuel des possibilités techniques, le séquençage exhaustif de toute l'information génétique des chromosomes humains ne pouvait être qu'une opération de très longue haleine, donc inatteignable quant aux moyens requis, notre pays, comme certains autres, a limité ses ambitions.

Deux objectifs majeurs ont été tracés :

• viser à l'établissement d'une carte physique aussi complète que possible de la fraction active du génome, donc correspondant aux 50-100 000 gènes supposés (soit

environ 5 % de l'information génétique totale). Cet objectif comprendra donc, en première étape, le clonage et le séquençage au moins partiel des ADN complémentaires des ARN messagers issus des gènes fonctionnels.

• aborder l'étude comparée des génomes d'organismes "modèles" (souvent baptisés "petits génomes") microbiens, animaux ou végétaux, compte tenu de l'intérêt fondamental et appliqué qui s'y rattache (pathologie infectieuse, produits vétérinaires, agriculture...etc).

Il n'en demeure pas moins que, comme c'est chaque fois le cas lors du lancement par l'Etat d'un programme concerté à forte incidence budgétaire, on doit se poser la question de savoir si le choix est bien en phase avec l'opinion de la communauté scientifique intéressée par le problème.
On doit, en particulier, insister sur l'importance des recherches déjà en cours sur les gènes humains (localisation, séquençage, régulation), alors que le programme génome humain n'en est pas encore à une phase de production.
Un exemple caractéristique est représenté par les travaux récents sur le syndrome de la fragilité du chromosome X, deuxième cause de retard mental. Ces travaux ont conduit, sur le plan fondamental, à la description d'un nouveau mécanisme moléculaire de transmission d'un gène délétère, sur le plan de l'application, à la mise au point de techniques de diagnostic de sujets atteints ou porteurs de la prémutation.
On pourrait citer d'autres exemples parmi les travaux récents d'équipes de recherche française, équipes qui parfois de taille modeste hésiteraient à s'engager dans le projet "génome".
Il faut être attentif à ne pas freiner, mais plutôt amplifier les moyens de ces équipes qui déjà ont montré leur efficacité, fruit de plusieurs années de recherche, ceci dans un domaine qui s'inscrit tout à fait dans les objectifs à terme du projet "génome".
Ces deux démarches sont complémentaires, mais il faut veiller à ne pas créer un déséquilibre aux dépens de programmes, apparemment modestes mais qui ont démontré leur efficacité.

Problèmes éthiques liés aux applications médicales

Sur le plan médical, l'un des aspects majeurs du projet réside dans une meilleure connaissance des gènes dont les altérations sont susceptibles, soit d'entraîner l'expression de maladies génétiques (maladies monogéniques), soit de représenter un facteur de risque accru de l'apparition d'une maladie multifactorielle (cancer, maladies neuro-psychiatriques...).

Dans ce domaine, aussi bien en amont, acquisition des connaissances, qu'en aval, utilisation des connaissances acquises, de larges études génétiques familiales sont indispensables. Les graves problèmes éthiques qu'elles posent ont conduit le CCNE à émettre des avis, dont les règles devraient être suivies par les programmes de recherche (avis relatif à la diffusion des techniques d'identification par analyse de l'ADN, 15 décembre 1989 ; avis sur l'application des tests génétiques, 25 juin 1991).

Toutes ces règles de conduite reposent en pratique sur la qualité de l'information donnée aux familles et, par voie de conséquence, sur la nécessité d'une bonne formation des praticiens dans ce domaine. Or, le caractère récent des applications de recherches fondamentales en génétique fait que les praticiens n'ont généralement pas reçu cet enseignement pendant leurs études ; la génétique médicale, clinique et biologique, n'est pas encore une spécialité reconnue et structurée. Il n'y a pas de cursus d'enseignement spécialisé, d'internat qualifiant, et la génétique n'est pas officiellement une spécialité médicale.

Devant la demande qui s'accroît et la nécessité d'une information de qualité, si l'on veut éviter des dérives, il est important que cet aspect pratique, aussi bien au niveau de l'acquisition des connaissances que de leur application, soit envisagé avec autant de sérieux et de moyens qu'est mise en œuvre la recherche fondamentale en génétique.

Rapport

Problèmes éthiques de la commercialisation du génome humain

Le projet Génome humain doit avoir pour finalité les progrès dans la connaissance, la santé et la qualité de la vie.
Dès le début, les différents protagonistes du programme ont insisté sur l'absolue nécessité d'une circulation très rapide et libre de l'information.

Dans le cadre du projet Génome humain, plusieurs équipes (6 à 10 dans le monde) ont entrepris le séquençage systématique (c'est-à-dire la détermination de l'enchaînement des lettres qui forment le code génétique) de fragments d'ADN complémentaire isolés de diverses "banques d'ADN".
Un ADN complémentaire correspond, en principe, à un gène actif et cette méthode doit donc donner accès à l'étude de la partie utile du génome, celle qui commande la synthèse des protéines.
Les équipements de séquençage automatique disponibles aujourd'hui permettent un rendement très élevé et des milliers de fragments d'ADN complémentaires sont, ou vont être ainsi déterminés dans un bref délai.

L'accumulation de séquences partielles d'ADN complémentaire est donc un service pour la communauté scientifique ayant pour objectif de faciliter et d'accélérer l'acquisition des connaissances sur le produit final codé par le gène correspondant.

Mais le 20 juin 1991, Craig Venter travaillant aux NIH (National Institutes of Health) a déposé au bureau américain des brevets (US Patent Office) une demande de brevets concernant 337 "nouveaux gènes humains". Dans un premier temps, ce laboratoire se contente de déterminer la séquence d'environ 250 lettres de l'ADN complémentaire ce qui est largement suffisant pour fabriquer les outils permettant d'isoler les gènes correspondants. A ce stade, on ne sait pas ce qu'est le gène, ce pourquoi il code et ce qu'il fait.

La puissance des équipements disponibles pourrait ainsi conduire à des demandes de brevets concernant des milliers de gènes humains potentiels : de "gènes nus" (naked genes).
Il convient d'analyser les processus de protection des inventions et de la diffusion du savoir et leurs applications au génome.

Les brevets

Il faut d'abord noter que la législation sur le brevet a été (et pourrait être) évolutive en fonction des progrès et qu'il existe de profondes différences entre l'Europe et les Etats-Unis.

Trois critères de brevetabilité sont retenus :

- **la nouveauté**

Une différence importante existe entre l'Europe et les Etats-Unis. En Europe, la date de dépôt de la demande doit être antérieure à toute publication. Aux Etats-Unis, il existe un délai d'un an entre la date "d'invention" (publication) et la date de dépôt.

- **l'inventivité**

Il faut une activité inventive qui fait l'originalité du travail.

Dans ce sens, on peut se demander si répond à ce critère le dépôt de demande de brevets du NIH sur des séquences humaines d'ADN complémentaire, car ce travail peut être fait à partir de banques d'ADN disponibles et en utilisant la technologie à la portée de tout laboratoire correctement équipé dans ce but.

• l'application industrielle

La demande de brevet doit préciser les applications potentielles de l'invention. Sur ce point, des différences existent entre les Etats-Unis et l'Europe : les Etats-Unis prennent en compte la notion d'utilité de l'invention, alors que les offices européens considèrent son application industrielle.

Par ailleurs, il est possible aux Etats-Unis, par le biais de "continuation-in-part" (CIP), d'apporter de la matière nouvelle à l'invention pour la conforter et en étendre le domaine d'application.

Dans le cas des demandes du NIH pour breveter des séquences d'ADN complémentaire, on évoque leur fonction probable, car elles ont selectionné des séquences d'ADN qui s'exprimeraient (sans que ceci soit démontré) dans des tissus cérébraux et donc pourraient avoir une application dans des affections neurologiques (sans plus de précision).

Il convient de bien différencier une découverte d'une invention. L'article 52 2a de la CBE, Convention sur le Brevet Européen, énonce :
• "ne sont pas considérées comme des inventions, les découvertes"
• La découverte se définit : "comme l'acte, le procédé, ou la circonstance par lequel on acquiert la connaissance de quelque chose d'inconnu ou de non reconnu jusqu'alors", donc préexistant.
Nouveauté, inventivité et application concrète représentent donc les critères de la distinction entre la découverte et l'invention.

On peut aussi rappeler l'article 53 a de la CBE qui précise que les inventions dont la publication, ou la mise en œuvre, serait contraire à l'ordre public ou aux bonnes moeurs sont exclues de la brevetabilité.

Le brevet est aussi un moyen de diffusion du savoir
• au moment du dépôt
On doit mettre à la disposition de la communauté scientifique les éléments permettant de démontrer la reproductibilité de "l'invention" : souche de micro-organisme, de cellules, ou formule détaillées d'une séquence ADN.
• à l'expiration des 18 mois
Tous les documents sont disponibles dans une banque de données sur les brevets. C'est donc une source importante d'informations.

Les banques de données

La masse des informations générées par les recherches du projet Génome humain et leur diffusion ne peuvent plus se faire par les publications scientifiques. Seul un support informatique pourra gérer cette information dans des banques de données.
Toute recherche dans le cadre du Génome humain doit avoir accès à des bases de données. La mise au point et la possession d'un tel outil donne un avantage réel pour les chercheurs et peut conduire à la protection des données au profit d'une industrie biotechnologique.

La question de l'accès aux données se pose donc au plan individuel et au plan collectif. Est-ce que ceux qui ont investi massivement temps et argent dans la confection de ces outils accepteront un libre accès de compétiteurs, chercheurs ou industriels. Il serait non éthique qu'un retard non justifié dans la diffusion des connaissances entraîne des retards dans les applications thérapeutiques possibles.

La question de l'accès aux bases de données est liée directement à celle de la "propriété du savoir". C'est donc un problème fondamental de l'éthique de la recherche. Cette question peut être interprétée à la lumière de l'article 27 de la Déclaration Universelle des Droits de l'Homme. "Toute personne a le droit de prendre part librement à la vie culturelle de la communauté, de jouir des arts et de participer aux progrès scientifiques et aux bienfaits qui en résultent", section 1 complétée par la section 2 de ce même article, "Chacun a droit à la protection des intérêts moraux et matériels découlant de toute production scientifique, littéraire ou artistique dont il est l'auteur".

Considérations éthiques

Dans le cadre du génome humain, comment concilier les principes de non commercialisation du corps humain, les données de la biologie et les aspects juridiques et administratifs de brevetabilité et de gestion des banques de données.

• *Des limites biologiques* ne peuvent pas être fixées sur des critères nets : dans le corps humain et ses éléments, on passe progressivement du corps en entier, aux organes, aux tissus (le sang par exemple), aux cellules (les spermatozoïdes par exemple), aux gènes, aux messagers cellulaires (ARN messager), aux protéines.
Les protéines peuvent être l'objet de commercialisation et de brevets pour les procédés de leur obtention (insuline, hormone de croissance, erythropoïétine, interleukines...) et pour leurs applications.
Les messagers sont labiles, mais à partir des messagers, on peut définir des séquences d'ADN complémentaire, copie de l'information de l'ADN d'un gène. Ces ADN copie n'existent pas naturellement, ce sont des substances chimiques artificielles. Ils peuvent être utilisés pour des tests diagnostiques, ou comme premiers temps de la production de protéines à action thérapeutique par exemple.

• Fixer *des limites éthiques* serait plus opportun en répondant aux questions : quelles sont les menaces au plan de l'éthique ?
C'est cette démarche qui a été retenue déjà par le CCNE pour l'embryon où la définition n'a pas été biologique mais éthique : "personne humaine potentielle", dans la crainte, en particulier, de fabriquer des personnes humaines à la carte.
Dans le domaine du génome humain on peut retenir des craintes éthiques ; certaines ont déjà été signalées dans des avis du CCNE :

- crainte de catégorisation biologique conduisant à des discriminations, des exclusions, c'est ce qui a été souligné dans l'avis sur l'utilisation des tests d'identification par l'analyse de l'ADN, et dans l'avis sur les tests génétiques ;

- crainte d'utilisation de la connaissance génétique dans des buts de modification du génome par action sur les cellules germinales, fermement écarté par l'avis sur la thérapie génique.

Aujourd'hui, apparaissent d'autres craintes redoutables pouvant conduire à une appropriation dans un but lucratif d'informations sur le génome humain, patrimoine de l'humanité, et à une appropriation du savoir qui pourrait devenir un monopole reservé au développement de biotechnologies.
Ces appropriations peuvent être comparées à la mise de son drapeau sur une terre non encore explorée.

De nombreux scientifiques impliqués dans le séquençage des gènes humains considèrent que leur activité, soutenue par des fonds publics ou par des organisations caritatives, est un Service pour la communauté, que les séquences d'ADN complémentaire, ainsi que d'autres éléments du génome (les microsatellites par exemple), constituent une information qui doit être librement disponible, et ne peuvent être l'objet d'une appropriation, à travers un brevet ou une limitation de l'accès à une banque de données.
Devant ces nouvelles menaces éthiques un nouvel avis du CCNE devient nécessaire.

Mots clés

Anomalie monogénique - Brevet - Commercialisation du corps humain - Enseignement médical - Facteur de risque génétique - Patrimoine de l'humanité - Projet génome humain - Propriété du savoir - Recherche internationale - Séquençage d'ADN.
Base de données - Biotechnologie - Génome humain - Médiatisation de la santé et de la biologie - Recherche biomédicale - Recherche prioritaire - Soutien financier.

Avis sur la transfusion sanguine au regard de la non commercialisation du corps humain

N° 28 **2 décembre 1991**

Avis

Le Comité consultatif national d'éthique a fixé sa position sur ce problème dans la présentation des premiers travaux du Groupe "Ethique et argent" :

"Dire que le corps humain est hors commerce ou encore hors marché, c'est formuler deux propositions complémentaires : d'une part le corps de l'homme ou l'un de ses éléments ne peuvent être l'objet d'un contrat, d'autre part il ne peut être négocié par quiconque".

Le Comité affirme à nouveau ce principe qui doit s'appliquer tant au corps entier qu'à ses organes et éléments.

S'agissant du don du sang et plus généralement du système transfusionnel français, il renouvelle son attachement aux valeurs fondamentales qui ont inspiré ce système :

- *gratuité*
- *caractère non lucratif des opérations subséquentes*
- *respect du donneur*
- *intérêt du malade.*

La nécessaire réorganisation des structures, tout en s'appuyant sur ces principes n'en doit pas moins prendre en compte la globalité des missions : sécurité dans le recueil et la mise à disposition des produits -économie sage et raisonnable d'utilisation-capacité du système pour financer recherche et investissements. Ces principes impliquent transparence totale et contrôle rigoureux de l'emploi des fonds pour la conduite tant des travaux scientifiques que des opérations courantes.
Les développements de la coopération économique européenne ne devraient pas porter atteinte à ces principes.
A cet égard la directive du Conseil des Communautés Européennes, en date du 14 juin 1989, en ce qu'elle qualifie le sang et le plasma humain de "*matière première*" et les dérivés du sang de "*médicament*" parait inclure ces produits du corps dans le circuit commercial. Ce document, dans cette interprétation, ne devrait pas prévaloir sur les principes fondamentaux ci-dessus rappelés.

En effet, admettre l'achat de sang et de plasma en tant que matière première et la vente commerciale des dérivés du plasma constitue la négation de ces principes.
Toute dérogation -au motif que le sang est un tissu renouvelable dont une soustraction limitée ne peut être source de préjudice- porterait atteinte à une règle qui assure

la protection de la dignité humaine. Après le sang, tous les tissus et organes risqueraient ainsi de devenir objets de commerce.

On assiste, en Europe, à un grand effort d'institution de rapports de plus en plus étroits entre les Nations, notamment dans le domaine économique. Or, le Comité des Ministres du Conseil de l'Europe, en adoptant la recommandation n° R-90-9 du 29 mars 1990 aux termes de laquelle "*pour des raisons tant éthiques que cliniques le don de sang devrait être volontaire et non rémunéré*" entreprend de marquer, dans cette perspective, une orientation nouvelle.

Le Comité consultatif national d'éthique y trouve motif pour proclamer que la réussite de l'unification ne saurait être obtenue et que, par suite, l'idéal d'harmonisation ne serait pas atteint sans que soient prises en compte -tout autant que les intérêts économiques- les valeurs éthiques dont le présent avis porte témoignage.

Rapport

La transfusion sanguine tient de longue date une place importante dans la réflexion du Comité consultatif national d'éthique (*). Elle vient de faire irruption au premier plan de l'actualité nationale dans des circonstances dramatiques. Le présent rapport est ainsi marqué par la rencontre d'une démarche de principe et de sa mise à l'épreuve par la conjoncture.
Au début de 1990, notre Comité a entrepris une étude approfondie sur le thème "Ethique et argent", dont la pertinence ne cesse de se manifester dans la plupart des questions qu'il nous incombe d'examiner. Marquant une première étape dans cette réflexion de longue haleine, le Comité a de nouveau affirmé, lors des Journées nationales d'éthique de décembre 1990, le principe fondamental de non commercialisation du corps humain. Depuis lors, ce travail s'est poursuivi. Parmi ces domaines, il en est un qui est parvenu pour nous à son point d'aboutissement et peut faire dès aujourd'hui l'objet d'un rapport et d'un avis ferme : celui de la transfusion sanguine. Ce sera l'un des éléments majeurs du rapport final.

La France a joué un rôle pilote dans le développement de la transfusion sanguine. C'est dans notre pays qu'ont été pratiquées les premières transfusions, qu'a été créé le premier Centre de Transfusion (Saint-Antoine, 1929) mis sur pied le premier système transfusionnel organisé sur le plan national. C'est de plus l'adoption -dès 1950- du principe de gratuité du don de sang qui a fait du système français un modèle internationalement reconnu sur le plan de l'éthique.

Voici pourtant que ce qui semblait pouvoir être considéré comme un acquis définitif est soumis, dans des conditions de crise, à une remise en question dont les conséquences pourraient se révéler très graves et peut-être irrémédiables.

Cette crise a un double aspect. Le premier, très largement répercuté et commenté, est une crise de confiance : la révélation qu'ont été contaminés par le virus du SIDA des centaines d'hémophiles dans la période où ne s'était pas encore généralisée une décontamination efficace des produits anti-hémophiliques -c'est-à-dire avant le milieu de 1985- a suscité une profonde émotion que nous partageons entièrement. Elle nourrit nombre d'interrogations, de critiques et de doutes. Quelles ont été les responsabilités, pour certains les fautes, au cours de cette période ? Le changement d'optique

(*) voir avis du 13 mai 1985

intervenu depuis lors, avec l'énorme accumulation récente de connaissances ne facilite pas le jugement rétroactif qui doit tenir compte des incertitudes scientifiques, des hésitations technologiques de l'époque. Il appartient à la Justice de faire sur ce douloureux problème toute la lumière à laquelle ont droit de prétendre, en même temps que réparations, des personnes et des familles terriblement meurtries.

Nous n'avons aucun titre, ni d'ailleurs aucune propension, à interférer avec ces procédures.

Le second aspect de la crise actuelle, moins apparent peut-être à l'opinion publique, est d'une gravité dont la portée est beaucoup plus large : c'est la mise en cause des principes du système tout entier, principes sur lesquels se trouve jeté un doute alors qu'ils ne sont pour rien dans le drame d'avant 1985. Notre mission ne nous qualifie pas pour apprécier des manquements du système, et de ses structures, de leurs causes et de leurs responsables. Mais elle nous autorise à prendre fermement position éthique en faveur de ces principes eux-mêmes - ceux de la gratuité et de la non commercialisation du corps humain-.

Une évolution amorcée ces dernières années au niveau du Centre National de Transfusion Sanguine pourrait, si elle était poursuivie, mettre gravement en cause les fondements éthiques qui font la valeur originale et éminente du système dans son ensemble.

Cette évolution s'est produite à la faveur des bouleversements techniques qui ont modifié profondément la transfusion. De la transfusion traditionnelle caractérisée par un transfert direct de sang total, on est passé à une utilisation élective des différents constituants du sang et du plasma en fonction des déficits spécifiques du patient. Ainsi s'est développée toute une activité de transformation à caractère industriel. Extraction industrielle, préparation de produits stabilisés à activité thérapeutique : cette double évolution a induit dans certains pays, en particulier aux Etats-Unis, le passage au statut pharmaceutique des structures de préparation des produits. La logique industrielle y a entraîné la logique commerciale de toute la chaîne, le sang étant acheté et ses éléments étant vendus après préparation.

Le risque d'un tel glissement est d'autant moins à exclure en France que les dispositions européennes qui s'imposeront dès 1993 vont en ce sens.

L'avenir de notre système est donc en jeu sous ses deux aspects : don du sang et caractère non lucratif des activités subséquentes.

Nous sommes entrés dans la logique industrielle : elle est inévitable. Nous voici menacés par la logique commerciale : est-elle évitable ? Telle est la question de fond que nous voulons aborder, après avoir envisagé :

- les évolutions de la transfusion
- les caractéristiques du système français
- les directives européennes sur le sang et le plasma ;
  ses conséquences

1 • Les évolutions de la transfusion

Aujourd'hui sous le terme de transfusion sanguine, on englobe

• *la collecte de sang total ou de sa seule partie plasmatique (plasmaphérèse)*

• *La séparation des éléments constitutifs du sang : d'une part les éléments cellulaires,*

globules rouges, leucocytes et plaquettes ; d'autre part les substances plasmatiques obtenues par fractionnement

• la réinjection très rarement de sang total, mais beaucoup plus habituellement de l'un ou l'autre de ses constituants en fonction du déficit présenté par le malade.

L'évolution de la transfusion vers sa complexité actuelle est due à la fois à des progrès techniques et à un élargissement des indications.

L'évolution des techniques

L'homme exsangue meurt. Cette évidence devait susciter très tôt le concept même de la transfusion. Après une phase de tâtonnements bien décevants car on avait tout d'abord utilisé du sang animal, le passage au sang humain en fin du XIXème siècle ouvre quelques espoirs. Ils sont périodiquement remis en cause par des accidents inexplicables.

Inexplicables jusqu'à ce que Landsteiner, en 1900, découvre que tous les sangs humains ne sont pas semblables. Pas semblables et surtout pas compatibles. C'est la découverte capitale du premier système de Groupe sanguin : le groupe ABO, le plus important pour la compatibilité sanguine.

Ce progrès décisif et les besoins entraînés par la première guerre mondiale sont à l'origine des premières applications. Il s'agit alors d'une transfusion directe de bras à bras. Différents appareils en rendent la pratique, après la guerre, beaucoup plus facile.

En 1929, Arnault Tzanck, qui avait été un des pionniers de cette technique crée le premier Centre de Transfusion sanguine à Paris, à l'Hôpital Saint-Antoine. Des médecins et des donneurs assurent des gardes permanentes qui permettent de répondre à toute urgence sur l'ensemble des Hôpitaux de Paris. C'était la première organisation transfusionnelle.

La deuxième guerre mondiale suscite un nouveau progrès : la conservation du sang. Le sang stabilisé pour quelques jours peut être transporté pour une utilisation à distance et différée. Il peut surtout avant son emploi être l'objet de contrôles biologiques.

Après la guerre se développent des Centres de transfusion dans les grands centres hospitaliers. Certains d'entre eux commencent à appliquer des techniques de séparation entre les cellules sanguines et le plasma pour les utiliser séparément.

Cela correspond à une évolution de la demande, c'est-à-dire des indications.

Evolution des indications et industrialisation du fractionnement plasmatique

Initialement conçue pour répondre à la perte d'une partie de la masse sanguine, la transfusion comportait une injection de sang total. La seule indication d'alors, l'hémorragie, semblait logiquement appeler cette compensation globale. Toutefois les progrès de la réanimation, lors de la deuxième guerre révélaient que la première menace de l'hémorragie était le collapsus circulatoire par diminution du volume sanguin. D'où l'idée de reconstituer prioritairement la masse sanguine, au besoin, avec simplement du plasma. Celui-ci séparé des éléments cellulaires peut se conserver et se transporter facilement. Il a donc l'avantage d'une grande disponibilité. Secondairement, une fois le volume sanguin rétabli, il reste évidemment à compenser la perte de globules rouges. Mais il suffit alors de n'injecter que cette catégorie de cellules sous forme d'un concentré qui résulte de la séparation du plasma. Ainsi en est-on arrivé à partir des années 1960, à la notion de transfusion sélective.

Parallèlement les indications se multiplient, non plus seulement chirurgicales, mais médicales : correction des anémies, des déficits leucocytaires et plaquettaires, ou de l'insuffisance de certains éléments plasmatiques par exemple les facteurs de coagulation.

A chaque fois, il paraissait logique de n'injecter que le seul constituant déficitaire. La transfusion sélective a d'autre part l'avantage d'être plus économe de sang. D'un même don peuvent être tirés différents produits thérapeutiques.

On comprend dès lors le développement des techniques de séparation du sang en ses différents éléments cellulaires et plasmatiques, puis, à partir du plasma, d'isolement des protéines constituantes : cette dernière opération étant dénommée fractionnement du plasma.

Ces techniques de séparation aboutissent à deux types de produits :

• *les éléments cellulaires dits produits labiles car leur durée de conservation est limitée (de l'ordre de quelques semaines pour les globules rouges, de quelques jours pour les leucocytes et les plaquettes).*

• *les fractions plasmatiques ou produits stables, de longue conservation (des mois, voire des années).*

Les équipements nécessaires pour ces deux types d'opérations sont d'une complexité très différente. La simple séparation des produits labiles ne nécessite pas d'appareillages complexes ; Elle est à la portée de la plupart des Centres de Transfusion. Le fractionnement du plasma, au contraire, nécessite de lourdes installations. On pourrait dire que les produits labiles sont de préparation artisanale, traités et utilisés à l'unité avec tous les problèmes de compatibilité à s'assurer lors de l'utilisation. Au contraire les produits stables relèvent d'un traitement industriel portant sur des lots de plusieurs milliers de litres de plasma. Les produits préparés sont standardisés, utilisables pour tout individu dans la mesure d'indications et de règles d'administration d'ordre général.

Le développement de cette activité de fractionnement du plasma a entraîné la création d'infrastructures industrielles traitant le plasma par quantités énormes : plusieurs centaines de milliers de litres par an.
Dans un premier temps le plasma provenait de la séparation des éléments cellulaires du sang total : c'était en quelque sorte un "sous-produit" de la préparation par les centres de transfusion des produits labiles. Mais les besoins en fractions stables croissant plus vite que les besoins en produits labiles on en est venu à faire des prélèvements sélectifs. Des machines permettent en effet au cours du don de séparer les éléments cellulaires qui sont réinjectés et de ne recueillir que le plasma. C'est la *plasmaphérèse* qui autorise des prélèvements plus importants à chaque don et surtout un rythme beaucoup plus fréquent que pour le sang total.

Ainsi, surtout dans certains pays, s'est autonomisée une industrie du plasma présentant beaucoup d'analogie avec une industrie pharmaceutique.

Le développement de la transfusion à l'étranger

Il n'est pas question ici de dresser un tableau d'ensemble de la transfusion dans le Monde. Nous montrerons plutôt au travers de quelques exemples la diversité des situations, ce qui fera ressortir les particularités et l'homogénéité du système français qui sera décrit dans le prochain chapitre (2).

Les Etats-Unis occupent une position particulière à plus d'un titre. Tout d'abord, parce que cœxistent deux types de Centres de transfusion, ceux qui relèvent de la Croix-Rouge et les autres, de statuts très divers. Seuls les premiers appliquent des

principes éthiques de non-paiement du donneur et de non-profit de l'organisme. Mais la grande particularité des Etats-Unis est l'énorme développement d'une industrie de plasma tenue par quelques grandes firmes fonctionnant selon des principes commerciaux, achetant le plasma obtenu par plasmaphérèse et vendant les fractions comme des médicaments (elles revendent éventuellement du plasma non transformé comme "*matière première*" à des Centres de fractionnement, même en Europe comme nous le verrons). Le dynamisme de ces firmes les a conduites à produire des quantités très supérieures aux besoins des Etats-Unis (on évalue les besoins à environ 3 000 000 de litres de plasma, il en est prélevé 9 000 000 de litres). Aussi sont-elles largement exportatrices, à des prix qui sont dans l'ensemble très notablement inférieurs aux prix des Centres de fractionnement utilisant du plasma donné bénévolement. En effet, du fait du paiement, les "donneurs" sont soumis à des contraintes permettant d'assurer la meilleure rentabilité des appareils de plasmaphérèse et du personnel des unités de prélèvement.

Le Japon a été longtemps un grand importateur des produits sanguins venant des Etats-Unis. Cela pour une double raison : tout d'abord un recueil très insuffisant, mais surtout une consommation excessive en particulier de produits plasmatiques. Mais la contamination des hémophiles japonais par le virus du SIDA alors que ce pays était quasiment à l'abri de la contamination par voie sexuelle, a provoqué un changement radical de politique.
L'auto-suffisance à partir de dons bénévoles et un freinage de la consommation sont en passe de réussir, ce qui commence à soucier les exportateurs américains qui s'intéressent, de ce fait, de plus en plus à l'Europe.

L'Europe se caractérise par une grande hétérogénéité quant à l'organisation des systèmes transfusionnels et à leur efficacité. Le système français avec son organisation de type public jouissant d'un monopole représente une situation exceptionnelle. Dans certains pays, par exemple la Belgique, la Hollande, le Danemark, c'est la Croix-Rouge qui, ayant la charge de l'organisation de la transfusion fait respecter des règles de bénévolat et de non profit. Mais certains pays restent encore ouverts aux pratiques de paiement des donneurs. C'est tout particulièrement le cas de l'Allemagne. Ce pays se signale encore par une consommation spécialement élevée en produits plasmatiques, albumine et facteurs anti-hémophiliques. Aussi est-il un grand importateur de plasma américain (800 000 litres annuels). D'un point de vue global l'Europe assure à peu près ses besoins en produits labiles. Elle est fortement déficitaire en ce qui concerne les produits plasmatiques dont elle importe de fortes quantités soit sous forme de plasma, soit sous forme de produits finis.

Avenir de la transfusion

On constate, en France comme dans la plupart des pays de même développement sanitaire, un plafonnement de la consommation en sang et dérivés sanguins. Il n'est même pas déraisonnable d'escompter pour les années à venir une décroissance. Différents facteurs peuvent en rendre compte.

Tout d'abord, comme conséquence des contaminations par le VIH, il y a une prise de conscience que la transfusion comporte des risques infectieux, en particulier viraux. Même lorsqu'ils sont identifiés et détectables, il reste toujours un risque résiduel (à l'heure actuelle, le risque de transmission du VIH est évalué à 1 pour 100 000 à 200 000 transfusions). Mais surtout persiste la menace de nouvelles infections à l'égard desquelles les menaces de prévention auront toujours du retard.

La peur du risque transfusionnel après avoir gagné le corps médical commence à s'installer dans le public. Cette peur constitue le facteur le plus puissant de réduction d'une consommation qui avait parfois atteint des niveaux excessifs.

A côté de cette plus grande exigence dans les indications se sont développées de

nouvelles méthodes destinées soit à remplacer le sang par des produits artificiels (on a vu précédemment l'utilité de substitution du plasma pour assurer la reconstitution du volume sanguin) soit à remplacer la transfusion de sang provenant d'un donneur par le sang du propre sujet. C'est la *transfusion autologue* applicable en chirurgie lorsque l'on peut prévoir longtemps à l'avance la nécessité d'une transfusion.

C'est dans le domaine des fractions plasmatiques que se prépare une relève qui modifiera le plus la situation actuelle. En effet les fractions plasmatiques sont des protéines pures, bien identifiées. D'où l'espoir de les obtenir par génie génétique. Dès maintenant deux firmes américaines ont réussi la production d'un facteur VIII qui a franchi le stade de l'expérimentation clinique, et est en attente d'homologation. Le Centre National de Transfusion a également un projet de facteur VIII qui est un peu moins avancé. On peut donc s'attendre à ce que les besoins en facteur VIII plasmatique qui était le composant guidant le niveau de la consommation en plasma soient dans un délai de peu d'années en pleine décroissance. La même évolution suivra pour l'albumine dont on a réussi la synthèse par différents procédés de génie génétique. Enfin, un autre projet du Centre National de Transfusion vise à obtenir une immunoglobuline anti-D utilisable cliniquement pour la prévention de l'immunisation Rhésus.
Ainsi doit-on assister dans la décennie prochaine à un véritable bouleversement des données actuelles dans le domaine des protéines plasmatiques. Toutefois, les besoins en globules rouges et surtout en leucocytes et plaquettes ne sont pas près d'être satisfaits autrement que par le don du sang.

2 • Le système transfusionnel français

Particularités

Le système transfusionnel français se distingue par ses particularités éthiques et organisationnelles. Après une courte période dans l'immédiat après guerre où les donneurs étaient rétribués -rétribution en partie justifiée par le déplacement en urgence nécessité par la transfusion directe- le bénévolat s'est imposé. La transfusion différée grâce à la conservation du sang le permettait de même qu'elle permettait l'anonymat.

La gratuité du don instituée par les pionniers de la transfusion, médecins et donneurs, devait marquer ultérieurement toute l'organisation du système transfusionnel.

C'est par une loi (1952) qu'a été mis en place le système transfusionnel qui comporte des Centres départementaux (un par département), des Centres régionaux (16 au total) et le Centre National auquel ont été dévolues certaines missions particulières d'enseignement et de recherche.

Certains des Centres Régionaux et, bien entendu, le Centre National ont développé une activité industrielle de fractionnement de plasma (7 centres au total).

Cet ensemble a reçu le monopole du recueil, de la préparation et de la distribution du sang et de tous ses dérivés. En accord avec la gratuité du don, il lui a été imposé une exigence de non profit. Cette disposition est assurée par la fixation de "prix de cession" (et non de vente) de chacun des produits par les autorités ministérielles de tutelle.

Ainsi, bien que les Centres relèvent de statuts divers (dépendant d'un hôpital ou d'une collectivité, voire ayant un statut associatif), l'ensemble remplit en quelque sorte une mission de Service Public.

Une autre particularité du système transfusionnel français est la place faite aux donneurs. Ceux-ci sont organisés en associations regroupées au niveau national en une Fédération Française des Donneurs de Sang Bénévoles. Les associations de donneurs au niveau local, la Fédération au niveau national collaborent avec les établissements

de transfusion sanguine, spécialement pour la promotion du don de sang. L'estime et la reconnaissance que l'on doit au donneur bénévole se traduit par le rôle de partenaire qui lui est reconnu.

Evolution du système

Le système a su s'adapter à la croissance continue des besoins. Il assure maintenant le recueil d'environ 4 millions de dons chaque année. Ceux-ci satisfont totalement aux besoins en produits labiles et à peu près totalement aux besoins en produits stables (au cours des deux dernières années on a importé pour la première fois des quantités, heureusement limitées, de plasma).

L'adaptation à la croissance des besoins a nécessité des efforts de l'ensemble des Centres et tout particulièrement des Centres de fractionnement. Ceux-ci ont développé de véritables structures industrielles pour préparer les différentes fractions, traitant chaque année environ 1 million de litres de plasma. L'efficacité au niveau des rendements (taux d'extraction des différentes protéines) a été constamment améliorée. Les plus performants atteignent l'optimum possible actuellement. On peut d'ailleurs remarquer que, si tous les Centres de fractionnement avaient atteint ce niveau, les importations des deux dernières années n'auraient pas été nécessaires.

Le Centre National de Transfusion Sanguine a pris une place de premier plan dans cette évolution. Il faut d'abord souligner son rôle dans l'enseignement de la transfusion (c'est ici que se sont formés la plupart des médecins de la transfusion) et dans la recherche (les travaux dirigés par le Pr. Salmon ont acquis une notoriété internationale). Mais l'effort a porté plus encore sur le développement du fractionnement du plasma. Un outil industriel très puissant a été mis sur pied.

Le souci de valorisation de cette puissance industrielle a conduit la direction, dans les deux dernières années, à s'engager dans la création d'un ensemble de filiales de statut commercial, réunies au sein d'une société anonyme de type holding, dénommée *Espace Vie*.

La création d'*Espace Vie* a été présentée comme la nécessaire adaptation à une évolution vers un statut pharmaceutique semblant devoir s'imposer du fait d'une réglementation européenne qui sera analysée dans le prochain chapitre.

Force est de constater que la création d'un ensemble de filiales de droit privé et commercial comportait le risque d'une grave altération de l'image altruiste de la transfusion. Il y avait là une source de contradiction flagrante avec le caractère de non-profit de cette organisation se devant d'être animée par le seul intérêt du malade et le respect du désintéressement dont le donneur bénévole est le premier à donner l'exemple.

Cette évolution n'a pas été sans susciter des réserves aussi bien de la part des associations de donneurs que de bon nombre de médecins des Centres de transfusion. De plus, elle a entraîné une charge financière dépassant les possibilités et compromettant l'équilibre économique du Centre National.

Les autorités de tutelle, prenant conscience de la gravité de cette dérive, ont engagé une réflexion sur les mesures à prendre.

Il apparaît bien qu'une telle réflexion, si elle doit porter principalement sur le Centre National de Transfusion Sanguine du fait de l'évolution spécifique de cette structure, doit être étendue à l'ensemble du système transfusionnel français, tenant compte tout spécialement des implications de la directive européenne sur le sang et ses dérivés.

3 • La directive européenne sur le sang et ses conséquences

Le Conseil des Communautés Européennes a édicté le 14 juin 1989 une directive (n°89-381) “prévoyant des dispositions spéciales pour les médicaments dérivés du sang et du plasma humains”.

Le point essentiel de cette directive est qu'elle attribue aux dérivés plasmatiques le statut de médicament.Tout en souhaitant que les Etats atteignent l'auto-suffisance à partir de donneurs non rémunérés, elle permet l'importation de plasma sans exigence de non-paiement du prélèvement, elle n'impose pas le statut de non-profit aux structures de fractionnement qui peuvent avoir un statut privé, elle prévoit une distribution commerciale des produits.

L'inspiration économique de cette directive visant à la libre circulation et à la libre production des “médicaments dérivés de sang et de plasma humains” prend nettement le pas sur un souci éthique qui n'est, en quelque sorte, reconnu qu'à titre subsidiaire.

L'application de la Directive européenne, si elle devait s'imposer, aurait de graves conséquences concernant :
- l'éthique
- le système transfusionnel actuel
- la santé publique
- les rapports sociaux.

Conséquences au plan éthique

Accepter la possibilité d'achat de sang et de plasma comme "matière première", et accepter la vente commerciale des produits préparés constitue avant tout une négation du principe fondamental de notre droit, celui de la non commercialisation du corps humain.

Notre Comité a encore récemment, dans la présentation des premiers travaux du Groupe “Ethique et argent”, rappelé notre attachement à ce principe : "*Dire que le corps humain est hors commerce ou encore hors marché c'est formuler deux propositions complémentaires ; d'une part le corps de l'homme, ou l'un de ses éléments ne peuvent être l'objet d'un contrat, d'autre part il ne peut être négocié par quiconque*".

On peut être assuré qu'une violation de ce principe, à l'argument que le sang est un tissu renouvelable dont une soustraction limitée ne peut porter préjudice, ouvrirait une brèche dans la règle qui assure la préservation de la dignité humaine. Demain, après le sang, ce seraient tous les tissus et organes qui deviendraient objets de commerce.

On peut noter que notre refus devrait commencer par le rejet de termes tels que "*matière première*" pour désigner le sang et le plasma et de "*médicament*" pour désigner les produits préparés à partir de sang et de plasma.

Une telle terminologie, en elle-même altérante, ouvre à une dérive des concepts, des principes et des pratiques.
Néanmoins, le souci d'une sécurité maximale conduit à préconiser que toutes les garanties attachées au statut de médicament soient intégralement appliquées aux produits dérivés du sang, sans pour autant leur conférer le caractère de médicament en tant que tels.

Conséquences pour le système transfusionnel actuel

L'organisation transfusionnelle française résulte de la loi de 1952 qui a mis en place un ensemble coordonné de Centres départementaux, régionaux et national. Cet

ensemble assume une véritable fonction de Service Public de transfusion auquel a été donné le monopole du recueil de sang, de la préparation des dérivés et de la distribution du sang et de ses constituants.

En cas d'application de la Directive Européenne, ce système serait soumis, de la part des grandes firmes commerciales, à une triple concurrence :

• ces firmes pourraient installer en France des unités de fractionnement.

• elles pourraient s'approvisionner en plasma acheté à l'étranger, d'un prix de revient plus faible que le plasma provenant de dons.

• elles pourraient, soit à partir de ces unités, soit à partir de leurs Centres de fabrication à l'étranger mettre sur le marché des produits à prix plus faible pour deux raisons. Tout d'abord à cause du coût moindre du plasma ; mais aussi parce qu'elles ne supportent pas les charges de fourniture des fractions labiles. En effet, les firmes commerciales ne s'intéressent qu'au seul secteur rentable, celui des produits stables. Le secteur des produits labiles, plus difficile à gérer est aussi plus difficile à rentabiliser. Il resterait alors à la charge du système transfusionnel national, aggravant son déficit. Mais la conséquence la plus redoutable concernerait les donneurs bénévoles eux-mêmes. On peut être assuré que l'abandon du principe du bénévolat aurait pour conséquence leur démobilisation. Ceux-ci l'ont déjà exprimé par la voix de leurs associations.

Au total, c'est bien l'ensemble du système transfusionnel actuel qui serait rapidement ébranlé et mis hors d'état d'assurer une mission essentielle pour la Santé publique.
Sa nécessaire réorganisation devrait, pour maintenir les principes éthiques réaffirmés, prendre en compte la globalité des missions à remplir : sécurité dans le recueil et la mise à disposition des produits, économie dans l'utilisation qui doit demeurer sage et raisonnable, capacité du système à assurer ses besoins pour financer recherche et investissements. Ces principes impliquent transparence totale et contrôle rigoureux, s'appliquant tant aux programmes scientifiques qu'aux opérations courantes.

Conséquences pour la Santé publique

Accepter l'achat de sang et de plasma a encore d'autres conséquences défavorables en termes de Santé publique. Il est évident déjà que, dans ce type d'échanges, les limitations quantitatives de prélèvement fixées pour préserver la santé du sujet prélevé ont tendance à être transgressées, aussi bien du fait de l'organisme préleveur que du prélevé.
D'autre part, l'achat de sang augmente les risques éventuels de contamination soit par des agents infectieux, soit par des agents toxiques (drogues) par un double mécanisme : celui du déplacement de la collecte vers les personnes les plus défavorisées de la société, donc les plus exposées à des contaminations diverses et d'autre part, celui de la dissimulation par le vendeur de ces facteurs de risques.

Enfin, dans un système répondant uniquement à la loi du marché, il peut y avoir encouragement de la consommation des produits sanguins, éventuellement même dans des indications marginales, voire aberrantes. Au contraire, la gratuité du don impose aux organismes de collecte et de distribution non seulement le non-profit, mais tout autant une utilisation sage et raisonnable comportant un contrôle des indications, et la limitation, dans toute la mesure du possible, de la consommation des produits sanguins qui comportent toujours, en échange d'immenses bienfaits thérapeutiques, des risques non négligeables.

Certes, la Directive Européenne en imposant le statut de médicament avec les exigences inhérentes, en particulier les contrôles et essais avant mise sur le marché, vise à assurer le maximum de sécurité. Mais, comme nous l'avons déjà précédemment

souligné, on pourrait tout aussi bien exiger de telles garanties hors d'un statut de médicament.

Conséquences au plan social

La gratuité du don s'inscrit dans une conception sociale de solidarité d'autant plus désintéressée que le don est anonyme. L'organisme collecteur, garant de non-profit et de bonne utilisation, constitue le support public de cette notion d'entr'aide et le receveur prend conscience de la valeur hors prix de ce qui lui est apporté.

Ainsi, tel qu'il a été conçu en France, le système transfusionnel est fondateur de liens sociaux. On ne peut attendre pareille vertu d'un système "marchand" qui serait au contraire créateur d'inégalités avec, en particulier, un prélèvement de substance portant électivement sur les personnes les plus défavorisées.

La Directive européenne qui paraît inspirée avant tout par un souci économique de libre échange au sein de la Communauté comporte, en échange d'avantages bien limités au plan de la sécurité transfusionnelle, tant de risques avec, en particulier, l'altération de nos fondements éthiques et l'affaiblissement de notre système transfusionnel que l'on doit s'interroger sur sa compatibilité avec les principes éthiques ici réaffirmés.

Cette remise en cause du statut de "médicament" pourrait au demeurant trouver quelques justifications dans un mouvement parallèle constaté aux Etats-Unis, bien qu'inspiré d'une motivation très différente. En effet, sur la demande même des firmes commerciales, le statut de médicament est en voie d'être abandonné. Ce statut implique en effet un degré de sécurité qui ne peut et ne pourra sans doute jamais être garanti totalement. De ce fait, la responsabilité à l'égard de risques difficiles à prévoir et à évaluer devient de plus en plus difficile à couvrir par les assurances. Aussi les Etats-Unis en reviennent-ils, pour la transfusion, à la notion de "*service*", le fabricant étant simplement tenu aux exigences de moyens et de bonnes pratiques.
Il serait paradoxal que l'Europe s'engage dans une solution contraire à ses principes éthiques et qui du seul point de vue économique se révèle pleine de risques.

Mots clés

Commercialisation du corps humain - Contamination de substance biologique - Dignité - Directive CE - Don du sang - Industrie pharmaceutique - Intérêt du malade - Profit - Rémunération - SIDA - Solidarité - Transfusion sanguine.
Aspects internationaux - Contrat - Médicaments - Securité - Transfusion sanguine autologue.

Avis relatif aux Comités d'éthique

N° 29 27 janvier 1992

Le Comité consultatif national d'éthique avait formulé, le 7 Novembre 1988, des recommandations concernant les missions des Comités d'éthique. Il en avait dénombré quatre : évaluation des projets de recherche, pratique clinique, problèmes d'ordre général, information et formation.

Depuis lors, la loi du 20 Décembre 1988, instituant les Comités de protection des personnes pour la recherche biomédicale a rendu obligatoire l'évaluation des projets de recherche par ces organismes.

Les Comités d'éthique ne seront vraisemblablement plus saisis de protocoles d'essais. Néanmoins, leur expérience de plusieurs années d'activité devrait leur permettre d'apporter, le cas échéant, un concours aux nouveaux organismes.

Quant aux autres missions ci-dessus énumérées, elles ne figurent pas dans le domaine des compétences des Comités de protection des personnes. Cependant, le Comité national considère qu'elles justifieraient le maintien en activité des Comités d'éthique existants, et même, leur création là où il n'en existe pas, ou plus.

Il serait alors souhaitable que leur soit conféré un certain caractère officiel, par exemple par le moyen d'une procédure d'agrément qui permettrait de respecter en particulier les principes essentiels du pluralisme et de la pluridisciplinarité.

Le Comité national estime enfin que cette procédure pourrait être également appliquée aux Comités qui ont attaché leur réflexion à un domaine particulier de la médecine ou de la recherche et qui sont généralement jusqu'alors désignés sous le titre de "Comités de spécialistes".

Extrait des recommandations du Comité consultatif national d'éthique du 7 novembre 1988

Evaluation des projets de recherche

Il convient que tout protocole de recherche impliquant l'être humain soit soumis à un comité d'éthique pour évaluation, qu'il émane de centres hospitaliers ou d'organismes de recherche, publics ou privés.

La dualité d'avis par suite d'une nécessaire complémentarité conduit à poser une question essentielle à la bonne marche des comités : le caractère scientifique des projets. En d'autres termes, les différentes missions décrites ci-dessus peuvent-elles être celles d'un même comité ou nécessitent-elles la mise en place de structures différentes ?

Aux Etats-Unis cœxistent, dans les hôpitaux, *les Institutional Review Boards* qui évaluent les protocoles de recherche et les *Institutional Ethical Committees* qui interviennent dans le domaine de la pratique médicale.

Une telle distinction ne parait pas nécessaire dans l'état actuel du développement des Comités d'éthique en France. Certes, telle ou telle mission sera privilégiée en fonction des situations locales mais la liberté doit être laissée aux comités d'étudier les questions qui leur seraient soumises par les médecins et chercheurs concernés.

On l'a dit maintes fois : "Ce qui n'est pas scientifique n'est pas éthique". Cette proposition provoque le partage en deux phases de l'étude d'un protocole et amène deux questions : est-il scientifique ; est-il éthique ? Les deux phases peuvent se dérouler à l'intérieur même du comité. A l'inverse, on peut envisager la consultation préalable d'un conseil scientifique, composé d'un petit nombre de personnes, qui de son côté serait habilité à consulter le cas échéant des experts extérieurs. On rejoint ici dans quelque mesure la notion de commissions de spécialités. Mais la gradation des avis ne serait pas dans tous les cas nécessaire et elle ne devrait pas entraîner des retards supplémentaires préjudiciables aux chercheurs.

Pratique clinique

Si la mission des Comités d'éthique locaux concernant l'évaluation des projets de recherche est unanimement reconnue, l'extension de leur compétence à d'autres domaines fait l'objet d'appréciations quelquefois divergentes. Ainsi peuvent-ils jouer un rôle dans des décisions cliniques ou thérapeutiques.

On ne peut que répondre par la négative s'il s'agit seulement d'intervenir dans la relation entre le praticien et ses patients. Mais il est tout à fait concevable que, confronté à des questions éthiques difficiles, le médecin puisse développer une réflexion avec le Comité qui lui apportera une aide pour sa propre décision. Cette réflexion sera d'autant plus pertinente et fructueuse que le Comité réunira des compétences multidisciplinaires au-delà du monde médical.

En pareil cas, il conviendra de ne pas franchir abusivement les frontières qui séparent d'une part la déontologie de l'éthique, d'autre part la pratique médicale de la recherche. Ces séparations ne vont pas de soi car les diverses activités considérées sont parfois mêlées.

Problèmes d'ordre général

C'est au Comité national qu'il revient de formuler avis et recommandations concernant les questions morales suscitées par le développement de la recherche pure et de la recherche clinique. Confrontés à ce type de question, les Comités d'éthique locaux devraient saisir le Comité national. Cependant, ils peuvent jouer un rôle important dans la recherche d'un "consensus". Situés sur le terrain même de la recherche et de la pratique médicale, ils constituent aussi une structure privilégiée pour développer une réflexion avec les acteurs de la recherche et de la pratique médicale. Dans ce cas cependant, les conclusions et recommandations qu'un comité local pourrait être amené à formuler devraient être considérées moins comme un avis que comme une contribution à une réflexion plus ample.

L'information et la formation

La réflexion éthique ne doit être ni confidentielle, ni réservée à des spécialistes. Elle s'attache en effet à des problèmes qui, parfois, mettent en question le sort de

l'homme et l'avenir de la société. C'est pourquoi les comités d'éthique doivent prendre en charge des missions de formation et d'information.

Il serait paradoxal que leurs membres vivent en monde clos. En France, ils participent déjà à des enseignements et des réunions d'information organisés à tous les niveaux. Aussi est-il possible de définir deux domaines où leur intervention semble devoir être privilégiée : les milieux professionnels de la recherche et de la santé et aussi l'éducation, qu'il s'agisse de l'enseignement scolaire ou universitaire.

Si la participation des membres des comités locaux à la formation paraît naturelle et souhaitable, ils ne sont pas les seuls à pouvoir assumer cette responsabilité, qui ne constitue pas leur mission principale.

Une certaine liberté devrait leur être laissée pour adapter leur mode d'intervention dans ce domaine aux situations locales, par exemple par la constitution d'un fond documentaire.

Mots clés

CCPPRB - Comité d'éthique - Diffusion de l'information - Enseignement de l'éthique biomédicale - Essai clinique - Expérimentation humaine - Loi Huriet sur la protection des personnes - Pluralisme - Qualité scientifique.
Centre d'information.

Questions éthiques posées par l'obligation de tests génétiques pour les concurrentes des Jeux d'Albertville

N° 30 **27 janvier 1992**

En 1967, le Comité International Olympique (CIO) a pris la décision d'imposer aux concurrentes des épreuves féminines une analyse biologique de “féminité” : la recherche de la chromatine sexuelle (corpuscule de Barr) dans les cellules prélevées sur la muqueuse buccale. La chromatine sexuelle dans le noyau de la cellule est la visualisation d'un chromosome X inactif, donc, chez une femme, montre l'existence de deux chromosomes X ; c'est une technique délicate et peu fiable.

Dans le monde, de nombreux médecins et biologistes s'étaient déjà élevés contre ces pratiques.

Pour les Jeux Olympiques de 1992, le CIO a décidé d'utiliser les possibilités techniques offertes par les progrès de la génétique moléculaire. Il s'agit, à partir de cellules prélevées sur la muqueuse buccale, d'analyser l'ADN amplifié et de rechercher la présence de gènes situés sur le chromosome Y, gènes qui jouent un rôle fondamental dans la détermination du sexe vers la masculinité.
L'absence de gènes portés par le chromosome Y, et en particulier du gène SRY, serait considérée comme le critère de féminité.

L'expérience médicale de l'utilisation de ces tests génétiques a montré les difficultés de leur interprétation dans les cas des différentes anomalies du déterminisme du sexe. Ceci est bien illustré par le cas des femmes XY où le chromosome Y est présent mais porteur de mutations du gène SRY. Ces femmes ont une féminité normale, elles peuvent même avoir des enfants grâce à la procréation médicalement assistée. L'attitude médicale est de les laisser dans l'ignorance de cette anomalie génétique, car leur révéler qu'elles sont porteuses de certains caractères génétiques mâles pourrait entraîner des perturbations psychologiques graves. Il y a déjà eu, dans le cadre des Jeux Olympiques, des précédents.

On peut aussi signaler qu'il existe des hommes XX chez lesquels on ne peut mettre en évidence aucun matériel génétique de l'Y, et des hommes XYY avec les gènes du chromosome Y en double.

De nombreux médecins et biologistes viennent de protester contre l'utilisation de ces tests génétiques. Ceux qui ont la plus longue pratique de ces analyses biologiques mesurent la complexité de ce problème et refusent d'admettre que la définitition du sexe soit seulement fondée sur un test génétique.

Sur le plan éthique, l'utilisation de tests génétiques suscite maintes objections qui se

déduisent des avis du Comité consultatif national d'éthique, et en particulier l'avis sur les tests génétiques du 24 juin 1991.

• Le prélèvement de cellules et l'analyse de l'ADN aux fins de recherche par des tests génétiques doit demeurer un acte médical et ne relever en l'état actuel que d'une indication médicale ou judiciaire. Ce n'est pas présentement le cas. Il ne s'agit, en effet, que de compétition sportive. La seule conséquence éventuelle, loin d'être de nature médicale, serait l'élimination de l'intéressée de cette compétition.

• "Pour toute détermination de caractères du génome d'un individu... le consentement du sujet est donné pour des analyses spécifiques". Or le consentement est ici hors de question, le test génétique est en effet obligatoire. La personne qui ne s'y soumettrait pas ne pourrait pas participer à la compétition. Cette discrimination ne saurait donc être admise au regard du principe ci-dessus rappelé. Cette observation prend d'autant plus de force que certaines des concurrentes sont des mineures. On est fondé à se demander si le consentement des parents ou des représentants légaux serait requis.

• Le Comité national écrit encore dans l'avis précité "aucun résultat sur les caractères du génome d'un individu ne doit être communiqué à ses parents, à des tiers, et à tout organisme public ou privé sans son consentement formel". Cette proposition procède de l'exigence du secret. Mais on sait, dès l'origine de la recherche, que dans le cas de détermination de signes du sexe masculin le secret est violé puisque le résultat aura pour conséquence nécessaire l'élimination de la concurrente du cadre de la compétition.

De fortes protections ont été recommandées par le Comité consultatif national d'éthique dans un autre de ses avis consacré aux tests d'identification par analyse de l'ADN (15 Décembre 1989), concernant le problème particulier de la preuve : décision de l'autorité judiciaire, exécution par un laboratoire agréé.

Aucune mesure équivalente n'est prévue dans le domaine de la compétition sportive.

A cette méconnaissance des avis précités du Comité consultatif national d'éthique il convient d'ajouter deux considérations d'ordre juridique et psychologique.

En droit, une question ne peut manquer d'être posée : comment se situerait, sur le plan de l'état civil, la concurrente à laquelle le test révèlerait qu'elle n'est pas génétiquement une femme ?

On peut craindre également que celle-ci ne subisse un grave traumatisme psychique.

Enfin, si la pratique de ce test génétique était admise, on assisterait sans tarder à sa généralisation au profit d'une discrimination organisée entre les individus et au détriment de leur liberté.

Mots clés

Confidentialité - Consentement éclairé - Détermination du sexe - Discrimination - Femmes - Liberté - Sport de haut niveau - Test génétique.
Etablissement agréé - Sécurité.

AVIS SUR LE DÉPISTAGE DE L'INFECTION PAR LE VIRUS DU SIDA

N° 31 28 mars 1992

Avis

Le Comité consultatif national d'éthique, en réponse aux questions qui lui ont été posées, s'est attaché à rechercher si l'analyse qu'il avait faite, en 1988, des considérations de santé publique et d'éthique qui commandent sa réponse devait être corrigée d'éléments nouveaux. Dans le rapport joint au présent avis, on trouvera développées les considérations qui l'ont conduit à conclure qu'aucun élément fondamentalement nouveau n'était apparu depuis 1988 en ce qui concerne l'évolution de l'épidémie.

Plus précisément, l'épidémie évolue d'une manière qui montre que sa gravité et sa complexité n'ont pas été sous-estimées. Il n'est pas apparu de données scientifiques majeures conduisant à une remise en cause des attitudes antérieures même si l'accoutumance ne doit pas conduire à relâcher un instant la vigilance.

Mais deux faits importants sont apparus. D'une part, des progrès récents sur le plan médical permettent de prolonger la période de latence de la maladie et de retarder l'apparition des infections opportunistes. Ils ouvrent certaines possibilités de conduite thérapeutique pour des personnes séropositives qui ne présentent pas encore de symptômes. D'autre part, pendant cette période notre pays a mis en pratique une expérience importante de dépistage systématiquement proposé lors de la grossesse et commence à développer les moyens mis à la disposition des catégories de la population qui ressentent d'elles mêmes la nécessité du test.

• Le fort taux d'acceptation du dépistage par ces groupes de population qui ne présentent pas de symptômes, comme les progrès récents qui font apparaître l'intérêt de traiter précocément les personnes infectées conduisent à saisir l'occasion d'une extension de la politique de dépistage.

Il importe d'être clair sur ce point de départ, malgré les interprétations données par les uns et les autres. Tout le monde est d'accord pour affirmer l'intérêt d'un dépistage précoce de l'infection VIH. Quand on dit ceci en période d'épidémie, cela signifie que l'on entend que le test soit naturellement, régulièrement, dans certaines occasions systématiquement prescrit là où il présentera une véritable efficacité. Il en est ainsi s'il permet d'avertir et d'accompagner une personne séropositive, ou d'associer à la prévention une personne séro-négative.

• Les bases en sont posées dans les pratiques qui commencent à faire leurs preuves dans notre pays. Il y a donc lieu de persévérer dans celle qui conduit à proposer systématiquement le dépistage aux femmes enceintes et d'étendre cette pratique sur le territoire.

Le Comité consultatif national d'éthique estime qu'il n'y a pas lieu de rendre ce dépis-

tage obligatoire en l'inscrivant dans les examens prénataux exigés par décret. Il y a à cela deux raisons.
L'une tient à la responsabilité particulière du médecin devant cet acte de prévention et aux difficultés mêmes de sa mission. L'attitude constructive des médecins associés à l'expérience des maternités démontre qu'il leur a été possible d'assumer cette responsabilité sans obligation. Or il s'agit de s'appuyer sur cette réussite pour informer d'autres secteurs du corps médical de cette responsabilité, et mieux les former et les associer à la tâche de dépistage. Ils rejoindraient en cela le point de vue déjà très alerté des professions de santé qui côtoient de près la maladie.
Le Comité tient d'autre part pour valables les craintes qu'expriment ces dernières devant un revirement des positions officielles, qui risqueraient de raviver les réactions de rejet à l'égard des personnes atteintes. Pour l'ensemble de ces raisons, la persuasion, qui exige du médecin vigilance bien informée, lui paraît plus efficace que l'obligation.

• Il y a lieu de s'inspirer de l'expérience précédente pour inciter le réseau des médecins traitants, des spécialistes gynécologues et des centres de planning familial et de contraception, dûment dotés de moyens d'information et de formation permanente, de faire de même.
Le Comité est parfaitement conscient de l'intérêt de développer le dépistage en direction des couples, et de toucher des catégories de population plus jeunes, comprenant les hommes et avant qu'une grossesse ne soit décidée. L'examen de santé qui est fait à l'occasion d'un certificat prénuptial peut être pour le praticien consulté, l'occasion de le proposer. Mais pour les mêmes raisons que celles évoquées plus haut, le Comité est défavorable à l'institution, à ce moment là, d'un dépistage obligatoire.
L'action d'information et de formation nécessaire en direction des médecins doit avoir une portée plus large, et mettre l'accent sur l'intérêt de proposer le test dans les circonstances, par définition très variées, où une personne, ou un couple, peut entendre un conseil de prévention.

• Il y a lieu de mener une action particulière à travers le réseau médical spécialisé dans la lutte contre les maladies sexuellement transmissibles et de densifier le réseau des consultations anonymes et gratuites.

• Au moment de l'incorporation, le jeune confie sa santé à un médecin qu'il n'a pas choisi. Il apparaît que ce médecin doit exercer sa pleine responsabilité de médecin traitant, et proposer le test s'il l'estime nécessaire. En revanche le Comité consultatif national d'éthique a estimé, pour des raisons similaires à celles évoquées plus haut qu'il n'y avait pas lieu de rendre à ce moment le test obligatoire. Il note cependant que les opérations de sélection des appelés devraient être mises à profit pour initier à l'égard des jeunes, qu'ils soient ou non reconnus aptes au service, les mesures d'information et d'éducation sanitaire dont il est question ci-dessus.

• Il y a lieu, après avoir au besoin provoqué, auprès des différentes disciplines médicales concernées, les consensus nécessaires sur la conduite à tenir devant l'infection, d'organiser avec franchise, là où c'est nécessaire, la pratique qui consiste à proposer systématiquement le test lors de certaines hospitalisations et examens. Ces consignes qui doivent être clairement formulées doivent s'accompagner dans les établissements d'un renforcement des mesures prises pour préserver la confidentialité.

• Le Comité consultatif national d'éthique rappelle avec insistance à ce propos deux règles générales qu'il avait formulées en 1988 et qui doivent trouver à s'appliquer dans toutes les circonstances où le test est proposé ou pratiqué, et en particulier lors d'une hospitalisation.

Lorsqu'est constatée, dans des conditions scientifiquement valables, la séropositivité d'une personne, celle-ci doit être informée de cette séropositivité.

Mais il importe que cette information soit donnée par un médecin, dans un entretien au cours duquel seraient exposées, en tenant compte de la psychologie propre à chaque patient, les conséquences à tirer de l'infection à court, moyen et long termes, les mesures que l'intéressé devrait prendre pour en limiter, ou éviter, les répercussions tant sur lui-même que sur ses proches et sur des tiers, et les conditions de la prise en charge médicale et sociale de ces conséquences et répercussions.

Les résultats des tests de dépistage sont couverts par le secret médical et aucun renseignement nominatif ne doit, en principe, être communiqué à d'autres personnes que l'intéressé lui-même, et par l'intermédiaire d'un médecin.

Le Comité précise en outre que, lorsqu'un test constate une séro-négativité, la personne doit être informée de la signification de ce résultat et prévenue du fait qu'il ne la dispense pas de se prémunir contre la transmission de l'infection.

• Il y a lieu enfin de prévoir que le test prescrit dans les conditions qui précèdent sera intégralement remboursé.

• Que le dépistage soit ou non obligatoire, la prévention n'est pas seulement entre les mains des médecins. Le Comité consultatif national d'éthique estime que cette tâche pose un problème d'éducation sanitaire totalement nouveau, dont les moyens d'action doivent être repensés. Il s'agit de trouver l'explication de la maladie, de ses risques, qui permette d'en parler à l'adolescent d'aujourd'hui, et pour cela il convient que tous les responsables, administrations, pédagogues, relais d'opinions, soient à même de surmonter la peur qu'elle provoque. Le Comité estime que la définition de ce message et des moyens de le diffuser ne sont pas au point, qu'il s'agit là de la véritable priorité, et il entend s'employer lui-même, dans le cadre de sa mission, à chercher des réponses qui peuvent être adaptées à l'évolution, et de chercher, sans détours, les questions qu'elle pose et des réponses qui doivent être ajustées à l'évolution.
• Si l'ensemble de ces mesures, qui paraissent appropriées à l'état actuel de l'épidémie est mis en oeuvre, la charge financière qui en résulte est loin d'être négligeable. Ces mesures devraient suffire à manifester clairement l'importance du dépistage sans heurter l'opinion des praticiens qui œuvrent au plus près de cette maladie. Il est important de ne pas susciter, à propos de l'obligation du test de dépistage de l'infection au VIH, des polémiques dont le principal effet serait de faire croire à un désaccord parmi les spécialistes de la maladie. La confiance dans la nécessité d'une prévention et l'adaptation des comportements ne peut que s'en trouver entamée.

Le Comité consultatif national d'éthique s'est formé une opinion, valable en l'état de la situation de l'épidémie en 1992, en ayant pleinement conscience du fait qu'il pourrait être conduit à en changer. C'est là le défi d'une épidémie, qui ne peut être contrecarrée qu'en pleine connaissance de son caractère évolutif, et ceux qui ont la responsabilité de la prévention doivent y être préparés. Le Comité insiste donc sur le fait qu'il faut renforcer encore les moyens de connaissance et d'évaluation dont notre pays s'est doté.

Mots clés

Assurance maladie nationale - Dépistage obligatoire - Dépistage systématique - Education sanitaire - Epidémiologie - Exclusion - Femme enceinte - Incorporation militaire - Information du malade - Mariage - Rôle du médecin - Séropositivité HIV - SIDA.
Adolescent - Couple - Prévention - Secret médical - Traitement.

Avis sur l'opportunité d'un essai pour confirmer l'efficacité du centoxin

N° 32 **10 juillet 1992**

Avis

Le centoxin est un anticorps monoclonal de type IGM (immunoglobuline M) dirigé contre une endotoxine produite par des Bacilles Gram-Négatif (BGN). Cet anticorps d'origine humaine (HA 1A) est destiné à diminuer la mortalité des chocs septiques secondaires aux infections à BGN, en neutralisant les effets de l'endotoxine. Ces infections sont fréquentes et demeurent une cause importante de mortalité, malgré l'apparition d'antibiotiques toujours plus actifs.
Produit par génie génétique par la firme Centocor, le centoxin est un médicament très innovant. Il a reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) le 2 Juillet 1991, à la suite d'une étude "pivot" publiée dans le *New England Journal of Medicine*. Cependant, cette étude a fait l'objet de vives controverses sur le plan méthodologique. Ceci, joint au prix élevé du produit, a suscité de sérieuses réserves sur son utilisation. Aussi, un groupe de réanimateurs de l'Assistance publique des hôpitaux de Paris a-t-il proposé une étude de confirmation. Cependant, cet essai, comportant un groupe placebo alors que le traitement à l'étude a reçu l'autorisation de mise sur le marché, pose problème. L'Assistance publique des hôpitaux de Paris devant être promoteur de cet essai, son Directeur général a sollicité l'accord du Ministre délégué à la santé, qui a, de son côté, demandé l'avis du Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé.
Le Comité, en étudiant ce problème a étendu sa réflexion et examiné les moyens susceptibles d'éviter que des situations analogues se présentent dans l'avenir.

Le centoxin

• En l'état actuel des connaissances, l'efficacité du centoxin dans les cas de syndrome septique à BGN est plausible, mais non prouvée. Des critiques d'ordre méthodologique ont en effet été émises.

• Cette incertitude, jointe au prix élevé du produit, a des conséquences néfastes, pour les malades d'abord, parce que le doute entraîne des hésitations thérapeutiques, pour la santé publique ensuite : d'une part, l'usage du médicament entraînera des dépenses non clairement justifiées, au détriment d'autres dépenses peut-être plus utiles ; d'autre part, l'obligation de comparer les produits à venir à un produit de référence d'efficacité non prouvée exigera des essais d'effectif très important et d'interprétation difficile, compromettant leur évaluation. Un essai de confirmation (dit "répétitif") de l'étude "pivot" qui a justifié l'AMM serait nécessaire.

• Cependant, cet essai semble, à l'heure actuelle, difficilement réalisable. Au plan éthique d'abord, la présomption d'efficacité du centoxin rend délicate la constitution d'un groupe placebo. Cet argument peut à la rigueur être négligé, dans la mesure où

la présomption serait considérée comme faible. Mais, de toute manière, subsiste une objection plus sérieuse : du fait de l'AMM et de la disponibilité du médicament, il ne paraît pas acceptable d'en priver la moitié des patients, cela même si les doutes subsistant sur l'efficacité font, qu'en réalité, le centoxin sera prescrit à beaucoup moins d'un malade sur deux.

• Devant cette difficulté, le Comité avait étudié différentes solutions possibles. Mais un fait nouveau est intervenu postérieurement à la saisine du Comité : La Food and Drug Administration (FDA) a décidé de ne pas accorder au centoxin l'autorisation de mise sur le marché. A sa demande, la firme Centocor a mis en route un essai portant sur un nombre considérable de malades analogues à ceux de l'essai "pivot", avec un placebo pour le groupe témoin, et un rythme d'inclusion si élevé que des conclusions pourraient être obtenues rapidement.

Dans ces conditions :
- ou les conclusions de l'essai seront positives, et le centoxin sera considéré comme efficace.
- ou elles seront négatives, et l'AMM devra logiquement être supprimée.
Dans un cas comme dans l'autre, l'essai "répétitif" envisagé en France n'aurait pas de raison d'être, ayant été remplacé par un essai de plus grande envergure, effectué dans un temps plus bref.

Recommandations générales

Pour éviter que se reproduisent à l'avenir de pareilles difficultés, le Comité propose les recommandations qui suivent, dans le cas de maladies graves (mortelles à court terme) :

a) Des essais "répétitifs" de celui ou de ceux qui ont justifié une AMM ne devraient, en principe, pas, sauf hypothèses ou faits nouveaux, être entrepris après l'AMM. Celle-ci a, en effet, des conséquences sur le plan, tant de l'éthique, que des responsabilités éventuelles.

b) Les seuls essais réalisables après AMM seraient ceux de type non "répétitif" portant, par exemple, sur d'autres indications, ou sur des comparaisons de doses.

c) L'AMM devrait être justifiée par, au moins, deux essais, chacun de taille suffisante. Si l'un de ces essais se termine et suggère des conclusions avant les autres, la poursuite de ceux-ci peut poser des problèmes d'ordre éthique. Il est donc recommandé que, dans la mesure du possible, ces essais soient simultanés et conduits à un rythme tel que, au moment où sont connues les conclusions de l'essai le plus avancé, le recrutement, voire les traitements, soient terminés dans les autres. Sinon, leur poursuite devrait être soumise à la décision de Comités de surveillance indépendants.

d) On ne devrait donc pas accorder d'AMM précoce ou de pré-AMM conditionnelle c'est-à-dire d'AMM exigeant, pour devenir définitive, des essais de confirmation de l'efficacité du produit.

Ces recommandations devraient être portées à la connaissance de tous les intéressés, en particulier des firmes pharmaceutiques pour lesquelles elles représentent, notamment celle du paragraphe (c), un effort financier parfois difficile à envisager pour des produits innovants, mais qui paraît nécessaire, autant dans l'intérêt général que dans leur intérêt propre.

Rapport 14 avril 1992

La question a été posée au Comité par une lettre du Ministre délégué à la santé. Le Comité a désigné comme rapporteur D. Schwartz, qui a réuni, à cet effet, un groupe de travail. Le présent rapport résume les réflexions de ce groupe à la date du 14.04.92. Des événements intervenus postérieurement à cette date sont présentés dans un rapport complémentaire, du 10.06.92.

Le bilan

Position du problème

Le centoxin est un anticorps monoclonal IGM anti-endotoxine HA 1 A d'origine humaine destiné à diminuer la mortalité des chocs septiques secondaires à une infection à Bacille Gram Négatif (BGN).
Les infections à BGN demeurent une cause importante de mortalité, notamment dans leurs formes septicémiques. On peut estimer le nombre de septicémies en France à environ 100.000 par an, dont 30.000 dues à des BGN. Malgré l'apparition d'antibiotiques toujours plus actifs, la mortalité des infections septicémiques à BGN reste élevée : 20 à 60 %, 50 % lorsqu'un état septique sévère, notamment un état de choc est associé.
Produit par génie génétique par la firme Centocor, le centoxin est un médicament très innovant, le premier d'une série de produits voisins en cours d'étude et/ou de développement (anti TNF, anti-interleukines,....)
Le centoxin a reçu une autorisation de mise sur le marché le 2 Juillet 1991, ceci, à la suite d'une "étude pivot" de Ziegler et al. dont les résultats ont été publiés dans le *New England Journal of Medicine* du 14 Février 1991. Cependant, les résultats de cette étude ont donné lieu à une vive controverse sur le plan méthodologique. Ceci, joint au prix élevé du produit (plus de 21.000 F par patient), a suscité de sérieuses réserves sur son utilisation. Particulièrement grave, en outre, est le fait que les nouveaux produits qui apparaîtront dans l'avenir devront être comparés à ce produit de référence d'efficacité discutée, ce qui compromet leur évaluation. Aussi, un groupe de réanimateurs de l'AP-HP, conduit par le Professeur Brun-Buisson, a-t-il proposé une étude de confirmation. Le protocole de cette étude a reçu un avis favorable du Comité d'éthique de la Pitié (le 5 Août 1991) puis du CCPPRB de Créteil le 24 Octobre 1991. Cependant, cet essai, comportant un groupe placebo, alors que le traitement à l'étude a reçu l'AMM, pose problème. L'Assistance publique des hôpitaux de Paris devant être promoteur de cet essai, son Directeur Général a sollicité l'accord du Ministre délégué à la santé, qui a, de son côté, demandé l'avis du Comité national d'éthique.
Le présent rapport expose d'abord les réserves émises à propos du produit. Ensuite, sont posées les questions : un essai de confirmation est-il souhaitable ? Si oui, est-il possible ? Quelles autres solutions peuvent être envisagées ?
Enfin, seront examinées des mesures susceptibles d'empêcher la répétition de telles situations dans l'avenir, en particulier la place de l'AMM dans l'évaluation des médicaments.

Une première réserve : une AMM reposant sur un seul essai

L'AMM repose sur la seule étude "pivot" de Ziegler al. L'AMM nécessite en général plusieurs essais favorables. Il y a, toutefois, eu quelques exceptions, par exemple, pour l'AZT dans le cas du SIDA. En fait, une seule étude pourrait, à la rigueur, suffire,

si elle était convaincante, ce qui conduit à examiner les réserves suscitées sur le plan scientifique.

Les réserves d'ordre scientifique

Aussitôt après la parution de l'article dans le *New England Journal of Medicine*, des lettres au Journal exprimèrent des réserves. Par ailleurs, les commissions chargées d'étudier la mise sur le marché du centoxin n'ont pas manqué de critiquer plusieurs aspects de l'étude pivot. Les principales réserves sont les suivantes :

• L'analyse statistique a porté essentiellement, non sur le groupe total, mais sur un sous-groupe. Le groupe total, comprenant 543 malades ayant un syndrome septique suspect d'être dû à un BGN, a été partagé, par tirage au sort, entre une série traitée et une série placebo. L'analyse principale a porté sur les 200 sujets bactériémiques, c'est-à-dire dont le sang, prélevé avant tirage au sort et inclusion dans l'essai, a donné lieu, ultérieurement, à une hémoculture à BGN positive. Dans ce sous-groupe de 200 malades, la mortalité à 28 jours a été nettement plus faible chez les traités que chez les témoins (30 % contre 49 %, $p = 0,014$) alors que dans le groupe initial des 543 malades, la mortalité des traités et des témoins était quasiment la même (39 % et 43 %). Procéder à une analyse dans un sous-groupe, alors qu'il n'y a pas de différence significative dans le groupe total, est considéré comme incorrect (ne serait-ce que parce qu'on peut supposer un découpage, a posteriori, en fonction des résultats). Cette démarche peut, cependant, être admise si la focalisation sur le sous-groupe repose sur une base logique et a été annoncée dans le protocole. Ces conditions semblent, sinon totalement, du moins "à peu près" vérifiées.

D'après le protocole, le nombre de sujets nécessaire a été calculé à partir du sous groupe des syndromes septiques à BGN, qui ne coïncide pas tout à fait avec celui des bactériémies. Par contre, sur le plan biologique, il est logique d'admettre que le traitement serait surtout efficace quand il y a bactériémie ; en effet, d'une part, l'endotoxine est beaucoup plus souvent présente dans le sang dans les cas avec bactériémie que dans les cas sans (environ 58 fois sur 100 contre 20) et d'autre part, l'anticorps est une grosse molécule sortant difficilement de la circulation sanguine.
Par ailleurs, Ziegler avait publié, dès 1982, les résultats d'un essai sur un polyclonal dans le cas de bactériémie, et plusieurs travaux dans le domaine ont porté sur ce sous-groupe ; ainsi Baumgartner pouvait-il publier, en 1990, une revue générale intitulée : *Monoclonal anti-endotoxin antibodies for the treatment of gram-negative bacteremia and septic shock.*

En conclusion, on peut conclure que cette critique n'est pas de grand poids

• Dans le sous-groupe étudié, avec bactériémie, les séries témoins et traitées ne sont pas comparables. La série placebo est, au départ, légèrement défavorisée par rapport à la série traitée. Bien qu'il n'existe pas de facteurs pronostiques désavantageant significativement la série placebo, une analyse multivariée tenant compte de ces facteurs conduit la différence de mortalité entre les deux séries aux limites de la signification. La valeur de p, initialement de 0,014, remonte à 0,03 ou 0,04 selon la méthode utilisée. Comme on ne peut mesurer parfaitement les facteurs pronostiques, dont certains, à tort, n'ont pas été pris en compte (comme le score de Mac Cabe), on peut se demander si une égalisation très fine des deux séries ne conduirait pas finalement à une valeur de p plus grande encore, et dépassant même le seuil de signification.
Cette objection de la non comparabilité des groupes est sans doute la plus grave.

• La conclusion d'une étude dépendant, d'une part, du degré de signification p, d'autre part de la plausibilité de l'hypothèse étudiée, le degré de signification peu convaincant de la présente étude demande qu'on examine avec soin les arguments d'ordres biologique et clinique dont on dispose en faveur du centoxin.

Sur le plan *biologique*, l'hypothèse de départ est logique : il semble admis que les complications de l'infection sont dues à l'endotoxine, par la présence du lipide A. L'action d'un anticorps dirigé contre ce lipide est donc indiquée. Des réserves ont toutefois été émises sur ce mécanisme d'action. En laboratoire, l'effet protecteur du HA-1A, in vitro et dans des modèles animaux, a bien été obtenu par une équipe. Mais d'autres équipes n'ont pu le reproduire.
Au plan clinique, des essais ont été entrepris, d'abord avec un polyclonal (anti J5) dirigé contre les endotoxines de plusieurs bactéries gram négatif. Quatre essais ont donné lieu à publication, deux montrent des résultats positifs et deux n'en montrent pas.

Le premier des résultats positifs, dû à Ziegler et al, porte sur le traitement des infections à BGN, comme l'étude pilote de ce même auteur ; la mortalité est de 22 % dans le groupe traité contre 39 % dans le groupe témoin (p = 0,011) ; le second essai est une étude prophylactique dans la chirurgie à haut risque d'infection, et le polyclonal diminue nettement la mortalité (5 % contre 11 %, p = 0,049). Le troisième est un essai prophylactique dans les neutropénies, et le 4ème portait sur les mêmes cas que l'étude pilote de Ziegler, mais l'anticorps était un sérum hyperimmun et non une IGM, et les effectifs étaient faibles.

En ce qui concerne les monoclonaux, un seul essai a été conduit, à part l'essai pivot de Ziegler et al. Il portait sur un monoclonal d'origine murine, dit E5, alors que celui de Ziegler est d'origine humaine. Les résultats des deux essais sont curieusement discordants.

Dans l'essai E5, la mortalité est la même dans les séries témoin et traitée, comme dans l'essai du centoxin. Mais le traitement semble efficace seulement s'il n'y a pas choc, et pas bactériémie, alors que le centoxin au contraire parait efficace surtout s'il y a bactériémie et choc. En fait, la contradiction n'est peut-être pas aussi manifeste qu'il parait, car la stratégie d'analyse a été différente dans les deux études : dans l'essai E5, on a montré d'abord que l'effet n'est significatif qu'en l'absence de choc, le rôle de la bactériémie n'a donc été étudié que chez les malades sans choc. Dans l'essai du centoxin on a d'abord montré que l'effet n'est significatif qu'en cas de bactériémie, on n'a donc étudié le rôle du choc que chez les cas avec bactériémie. Les rôles du choc et de la bactériémie ne sont donc pas étudiés sur les mêmes groupes. De plus, la définition du choc n'est pas la même dans les deux études. Elles sont donc difficilement comparables.
En définitive, on a, d'un côté, des résultats en faveur du traitement, et d'un autre côté, des études qui n'apportent pas de confirmation, mais qui ne vont pas non plus contre. Ce bilan donne plutôt l'impression que les traitements sont efficaces. Cependant la catégorie des malades qui en bénéficierait n'est pas claire.

• Un autre point a été soulevé. La mortalité étant plus faible chez les traités dans le sous-groupe des 200 bactériémiques, alors qu'elle est quasiment la même dans le groupe total des 543 malades, c'est donc qu'en contrepartie elle est plus forte dans le sous-groupe complémentaire des 343 non bactériémiques : pour ceux-ci, le centoxin entraînerait alors une surmortalité, traduisant un effet toxique. Effectivement, la mortalité dans ce sous groupe de 343 malades est de 45 % pour la série traitée contre 40 % pour la série placebo. Cependant, cette différence est très loin d'être significative, et comme par ailleurs aucun indice ne permet de soupçonner la toxicité du centoxin, cette hypothèse peut être écartée.

Les réserves d'ordre financier

Le centoxin coûte 21.500 F la dose. Son effet, selon l'étude pivot, est limité aux cas avec bactériémie, mais comme ce résultat n'est connu que trop tard, il faut l'administrer à tous les cas de syndrome septique suspecté à BGN, ce qui représente environ trois fois plus de sujets. Cela représenterait environ 30.000 malades en France, 5.000

pour l'AP HP soit, pour ce seul secteur, une dépense de plus de 100 millions de francs, c'est-à-dire 15 % du budget de médicament des 50 hôpitaux de l'A.P. (Le médicament, soumis à un circuit particulier de délivrance par les pharmacies hospitalières, n'est pas à la charge des malades).
On doit poser une première question : la dépense peut-elle être déclarée inacceptable ? Une telle réponse est par exemple admise pour le coeur artificiel (3 millions de francs par sujet) ; quelle est la limite de l'inacceptable, une somme de 21.000 F est-elle au-dessus de cette limite ? De fait, 5 pays de la CEE sur les 12, malgré l'avis favorable de la Commission européenne, n'ont pas donné l'autorisation de mise sur le marché, et on peut penser que le coût n'a pas été étranger à cette prise de position.
Le coût du centoxin, pour des hôpitaux tributaires d'un budget global, ne pourra qu'entrainer la réduction de dépenses peut-être plus utiles, et léser d'autres malades.
A cette question délicate, la réponse n'est de toute manière pas en tout ou rien. Elle dépend de la confiance dans le résultat escompté. On est ramené à l'interrogation : est-on sûr que le centoxin soit efficace ?

L'essai de confirmation est-il souhaitable ? Est-il possible ?

Un essai de confirmation est-il souhaitable ?

On dispose d'un produit présumé efficace, sans plus, pour une maladie à très forte mortalité ; ce produit ne présente aucun inconvénient, sinon son prix. Ce rapport coût-efficacité pose déjà un sérieux problème pour son administration en pratique courante. Mais il y a un autre problème. De nouveaux produits se profilent sur le marché. Pour éprouver leur efficacité, on ne pourra pas les comparer à un placebo, puisqu'il y a un produit de référence ayant reçu l'AMM. L'inconvénient est double. Comme le centoxin est présumé efficace, le gain apporté par un nouveau traitement risque d'être faible, il faudra donc, pour le déceler, prévoir des effectifs très importants. Mais en outre, si le produit nouveau s'avère équivalent au centoxin (différence non significative), on pourra seulement conclure que le nouveau produit est, comme le centoxin, présumé efficace, sans plus. Le doute sur l'efficacité du centoxin sera un frein majeur à l'évaluation des nouveaux traitements.
Un essai de confirmation paraît donc s'imposer.

Cet essai est-il possible ?

Dans son avis sur les essais de traitement, le Comité national d'éthique a postulé qu'un essai n'est possible que dans la "situation d'équivalence" où le tirage au sort ne lèse pas le malade, le bilan avantages-inconvénients étant jugé égal dans les deux groupes à comparer. Or, dans le cas présent, la situation d'équivalence n'est pas respectée : dès lors que le centoxin est présumé efficace, les sujets du groupe placebo risquent d'être lésés.
A cette objection s'en ajoute une autre, le fait que le centoxin ait reçu l'AMM. Sans doute le médecin n'est-il pas tenu, du fait de l'AMM, d'administrer le centoxin, pas plus dans un essai qu'en pratique courante. Mais l'AMM a deux conséquences. La première est d'ordre éthique : l'AMM signifie qu'un comité d'experts a jugé le produit efficace. C'est là une reconnaissance de la présomption d'efficacité qui conforte l'idée qu'on n'est pas en situation d'équivalence.
La seconde conséquence est de l'ordre des responsabilités. Si l'essai est entrepris, un décès dans le groupe placebo pourra entrainer procès et il est probable que l'argument de l'AMM sera de poids. Pour cette seule raison, les médecins risquent fort de refuser leur participation à l'essai. Des malades aussi, s'ils sont informés complètement au moment du consentement (En fait c'est le plus souvent leur famille qui devra

décider, le malade n'étant pas en état d'être consulté). Ainsi, des malades inclus dans l'essai recevront du placebo, alors que d'autres malades, soignés parfois dans des services voisins, recevront du centoxin considéré comme le traitement approprié par leur médecin, conforté dans cette opinion par l'autorisation de mise sur le marché. Cette situation serait pour le moins inconfortable.
L'essai pouvait à la rigueur être envisagé au moment où il a été soumis au CCPPRB de Créteil, car l'AMM venait juste d'être accordée, la distribution du produit, soumise à un régime particulier n'avait pas commencé, et pouvait peut-être être retardée. Mais à l'heure actuelle, il ne semble guère réalisable.

Les solutions

On pourrait se demander si la faisabilité de l'essai serait, plus ou moins, rétablie par une suspension de l'AMM ou un avis du Comité national d'éthique favorable à l'essai. Le Comité n'a pas à intervenir de cette manière : la première décision n'est pas de son ressort, et la deuxième supposerait que le Comité national soit une instance d'appel vis-à-vis d'un CCPPRB, ce qui n'est pas son rôle.
La situation étant ce qu'elle est, le Comité émet des recommandations de deux ordres :
- les unes visant à la mise en route d'études “voisines” ou complémentaires de l'essai “pivot”.
- les autres visant à éviter que se reproduise le problème posé par le centoxin (place de l'AMM dans l'évaluation thérapeutique).

Etudes “voisines” ou complémentaires

Essais de type voisin

La difficulté actuelle est l'utilisation d'un placebo dans un essai “répétitif” c'est-à-dire très analogue à l'essai pivot. On devrait donc tenter de conduire des essais à la fois assez proches de l'essai pivot pour être susceptibles de le confirmer et assez différents pour permettre l'usage du placebo ; autrement dit, portant sur des indications voisines pour lesquelles on ne dispose pas d'informations pertinentes, et pour lesquelles l'AMM n'a pas été donnée. Les essais suivants ont été discutés par le groupe.

• *Meningococcies fulminantes de l'enfant.* Un essai dans cette pathologie a déjà été effectué et a été arrêté prématurément, pour des raisons variées, après inclusion de 70 sujets. La mortalité était comparable dans les séries témoin et traitée. Il s'agissait toutefois du polyclonal anti-J5, et les effectifs étaient bien faibles. Un nouvel essai est en cours avec le centoxin, à l'échelon européen, avec un patronage de la FDA. Opérationnel depuis octobre 1991, il nécessite un nombre élevé de sujets (270 prévus) ; 55 sont actuellement inclus, un résultat était espéré en 1993 ou 1994, plus tôt peut-être par des analyses intermédiaires prévues à 90 et 180 sujets. En fait, le recrutement se heurte à quelques difficultés, et les délais seront vaisemblablement allongés.
Bien que la situation diffère de l'essai pilote sur le plan, tant bactériologique que clinique, il s'agit d'un modèle fort sur le plan du mécanisme d'action contre l'antigène, et si le résultat était positif ce serait une confirmation pour l'efficacité du centoxin. Cette confirmation a d'ailleurs été demandée (à l'initiative de la France), par la Commission de Bruxelles, qui en a fait une exigence en accordant une acceptation conditionnelle.

• *Septicémies à BGN chez le nouveau-né.* En incluant les entérocolites ulcéro-nécrosantes, on vise une proportion importante des cas de réanimation. L'essai n'est donc pas impossible sur le plan des effectifs. Mais il faut entreprendre le travail à partir de la phase 1 de tolérance.

• *Prophylaxie dans la chirurgie à haut risque d'infection.* Un tel essai demande des effectifs importants, les décès étant rares. Il mérite toutefois d'être envisagés, Ziegler et al. ayant obtenu un résultat positif dans leur essai du polyclonal anti-J5.

• *Infections à BGN dans les cancers.* Le centoxin pourrait être sans effet en raison de la neutropénie ; cette hypothèse a été avancée, mais bien qu'elle n'ait pas été prouvée, l'opportunité de cet essai reste discutable.

• *Une comparaison de doses, ou de rythmes d'injection,* dans les infections à BGN. Les différences attendues risquent d'être faibles, elles nécessiteront un grand nombre de sujets pour des résultats dont l'interprétation serait d'ailleurs malaisée en cas d'écart non significatif. On a donc écarté de tels projets.
En définitive, les essais concernant les septicémies du nouveau né, et la prophylaxie dans la chirurgie à risque, méritent d'être envisagés mais, n'étant pas encore planifiés, ils ne pourront apporter de résultats à brève échéance. Par ailleurs, portant sur des indications autres que celles de l'AMM, ils devraient être financés par le fabricant. Or, il parait difficile que celui-ci puisse accepter cette charge. Seul l'essai sur les méningococcies, qui a démarré, devrait être fortement encouragé.

Etudes complémentaires

Indépendamment des essais cliniques, 2 autres types d'étude doivent être fortement encouragés.

• Des études de type *diagnostique,* permettant de déceler d'emblée, parmi les infections à BGN, les quelque 30 % de cas susceptibles de réagir au centoxin, qu'on ne décèle actuellement que trop tard. La mise en évidence des endotoxines devrait apporter la solution. Des recherches sont actuellement en cours. Si elles aboutissent, les malades avec endotoxine ne pourront, certes, pas faire l'objet d'un essai randomisé dans l'état actuel des choses, car on ne pourrait priver la moitié de ces malades de centoxin. Mais si le produit est efficace il provoquerait peut-être, sur cette catégorie de malades, une baisse de mortalité suffisante pour être prise en considération.

• Des études de *laboratoire,* in vitro et sur animal, devraient permettre de voir si les résultats obtenus par une seule équipe, et non confirmés par d'autres, sont crédibles.

Sanction de ces études

En attendant les résultats des études précédentes, le centoxin devrait être distribué selon la procédure en cours. On verrait d'abord si sa prescription est importante, ce qui ne semble pas le cas à l'heure actuelle, et d'après les fiches envoyées au Ministère on connaîtrait aussi la mortalité qui prévaut. On étudierait également les résultats observés par la firme Centocor sur une cohorte importante de malades analogues à ceux de l'étude pilote. Dans ces deux cas, on ne dispose pas de groupes témoins. Les résultats ne devraient donc être considérés tels quels qu'avec les plus grandes réserves. Mais peut-être pourraient-ils conduire à des enquêtes cas-témoins, susceptibles de donner au moins des impressions.
D'autres informations peuvent également être disponibles dans les temps à venir : résultats d'études comparant au centoxin des nouveaux produits, éventuellement plus efficaces (ou moins coûteux), décision de la F.D.A. concernant le centoxin, données imprévues...
Dans un délai de 1 à 2 ans, déterminé en principe par la connaissance de premiers résultats de l'essai sur les méningococcies, le point serait fait à nouveau, en tenant compte essentiellement de ces résultats, mais aussi de toutes les autres informations disponibles.
S'il se dégage une conclusion positive, un essai de confirmation “répétitif”, comme celui du Professeur Brun Buisson ou un essai analogue, n'aura plus à être envisagé.
Si la conclusion est négative, un tel essai sera nécessaire. Par ailleurs, le maintien de l'AMM posera problème.
Si la conclusion ne devait être ni positive ni négative... on se retrouverait dans l'incertitude actuelle. Mais l'essai “répétitif” serait encore plus difficilement réalisable.
C'est pour éviter que se reproduisent de pareilles difficultés que le Comité propose les recommandations qui suivent.

Place de l'AMM dans l'évaluation des médicaments

Le centoxin : Un cas exemplaire

De nombreuses critiques ont été dirigées, à propos du SIDA mais pas seulement dans ce domaine, contre la lenteur des essais thérapeutiques. Dans cet esprit, il a été suggéré que, dans le cas de maladies mortelles, l'AMM puisse être accordée sur une présomption d'efficacité seulement, sous réserve de confirmation. Pendant une période probatoire, des essais scientifiquement conduits seraient non seulement permis, mais obligatoires. C'est cette idée qui a dicté la conduite de la commission de Bruxelles quand elle a accordé au centoxin une acceptation conditionnelle. La France n'a pas adopté la même attitude, parce que seuls sont possibles en France le refus ou l'autorisation, l'acceptation conditionnelle n'étant pas prévue. Mais elle partageait bien ce point de vue, puisque c'est elle qui a été à l'origine de la décision prise à Bruxelles. Et devant choisir entre l'autorisation et le refus, la commission d'AMM a préféré l'autorisation pour des raisons éthiques, craignant qu'un délai supplémentaire entraîne des morts peut-être évitables. Ainsi était posée, à propos d'un exemple, la question d'une AMM précoce, voire d'une pré-AMM.
Les événements qui ont suivi l'AMM et l'analyse présentée dans ce rapport conduisent à proposer l'attitude suivante, dans le domaine des maladies graves (mortelles à court terme) :

• Des essais "répétitifs" de celui ou de ceux qui ont justifié une AMM ne devraient en principe pas, sauf hypothèses ou faits nouveaux, être entrepris après l'AMM.

• On ne devrait donc pas accorder d'AMM précoce ou de pré-AMM conditionnelle exigeant, pour devenir définitives, des essais "répétitifs".

• Les seuls essais réalisables après AMM seraient ceux de type non "répétitif" portant par exemple sur d'autres indications, ou sur des comparaisons de doses.

• L'AMM devrait être justifiée par au moins deux essais, chacun de taille suffisante. Si un de ces essais se termine et suggère des conclusions avant les autres, la poursuite de ceux-ci peut poser des problèmes d'ordre éthique. Il est donc recommandé que dans la mesure du possible, ces essais soient simultanés, et conduits à un rythme tel que, au moment où sont connues les conclusions de l'essai le plus avancé, le recrutement voire les traitements soient terminés dans les autres. Sinon leur poursuite devrait être soumise à la décision de Comités de surveillance indépendants.

Ces recommandations devraient être portées à la connaissance de tous les intéressés, en particulier des firmes pharmaceutiques pour lesquelles elles représentent, notamment la quatrième, un effort financier parfois difficile à consentir pour des produits innovants, mais qui paraît nécessaire autant dans l'intérêt général que dans leur intérêt propre.

Rapport complémentaire 10 juin 1992

Le 16 avril 1992, un Fax de la FDA aux 9 pays de la CEE ayant approuvé la mise sur le marché du centoxin signalait que la FDA n'accordait pas l'autorisation de mise sur le marché de ce produit. Cette décision a surpris, parce que le Comité scientifique de la FDA avait donné un avis positif en septembre, et que la FDA suit en général les avis de ce Comité. Parmi les raisons du refus, les principales étaient que : d'une part le critère de jugement prévu par le protocole était la mortalité à 14 jours ; l'analyse intermédiaire basée sur ce critère, révéla une absence d'effet du centoxin ; le critère utilisé dans l'analyse finale fut alors la mortalité à 28 jours. D'autre part, les résultats de l'analyse intermédiaire, ont été connus de la firme Centocor, ce qui n'était pas prévu. La FDA concluait que cette situation était source "d'une potentialité de biais".

Quelques jours plus tard, 2 articles du *New England Journal of Medicine* discutaient l'article "pivot" de Zigler et al et en déduisaient des conclusions défavorables à l'usage du centoxin.

Cependant, à la demande de la FDA, la firme Centocor a entrepris, début juin, un nouvel essai portant sur un nombre considérable de malades analogues à ceux de l'essai pivot, avec un placebo pour le groupe témoin et un rythme d'inclusion si élevé que des conclusions pourraient être obtenues rapidement.

Les objections soulevées par la FDA ne paraissent pas convaincantes. Les articles du *New England Journal of Medicine* n'apportent que peu d'éléments nouveaux par rapport à ceux qui étaient connus. L'ensemble de ces arguments diminue sans doute un peu, mais un peu seulement, la présomption d'efficacité du centoxin et ne modifie pas sensiblement les conclusions du rapport présenté dans les pages précédentes.

Par contre, la conduite d'un nouvel essai de taille considérable par Centocor, modifiera l'attitude à adopter sur un point majeur : c'est le résultat de cet essai qu'il conviendrait en premier lieu d'attendre avant de prendre une décision, et non l'essai sur les méningococcies ainsi que quelques autres informations de moindre importance énumérées dans notre rapport.

Mots clés

Autorisation de mise sur le marché - Centoxin - Contrôle de qualité des médicaments - Coût de la santé - Essai clinique - Hôpital - Maladie grave - Placebo - Prix.
CCPPRB - Communautés Européennes - Industrie pharmaceutique - Protocole thérapeutique - Réanimation - Risque et bénéfice.

Avis concernant le recensement des glaucomateux en France et la localisation chromosomique du ou des genes responsables.

N° 33 **19 janvier 1993**

Avis

Il s'agit d'une demande du Comité de Lutte contre le glaucome.

Le Comité consultatif national d'éthique rappelle

- l'avis du CCNE du 6 mai 1985 sur les registres médicaux pour études épidémiologiques

- l'avis du CCNE du 24 juin 1991 sur l'application des tests génétiques aux études individuelles, études familiales, et études de population

- la loi du 6 janvier 1978 sur l'informatique, les fichiers et les libertés

- la loi du 20 décembre 1988, modifiée le 23 janvier 1990 sur la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales.

Les progrès de la génétique conduisent à entreprendre de larges études familiales visant à analyser le rôle des composants génétiques dans des maladies communes. Dans ces maladies, on observe, d'une part, des formes à forte concentration familiale où une hérédité de type mendélien est soupçonnée ou démontrée, et, d'autre part, beaucoup plus fréquemment, des formes isolées n'évoquant pas clairement un déterminisme génétique.

Le glaucome chronique à angle ouvert et le glaucome juvénile en sont un exemple. Ils représentent un problème important de Santé publique. Il est logique que des études génétiques soient entreprises pour, éventuellement, mettre en évidence des caractères génétiques soit gouvernant, soit seulement influant sur le déterminisme de cette maladie.

Les objectifs de la demande soumise par le Comité de Lutte contre le glaucome au CCNE sont "*le recensement des glaucomateux en France, le dépistage des cas méconnus et la localisation du ou des gènes responsables afin de permettre la mise au point d'un nouveau traitement, la prévention par un dépistage systématique par prise de sang*".

L'avis du CCNE du 24 juin 1991 rappelle que les enquêtes familiales et épidémiologiques utilisant des tests génétiques doivent se conformer à des *exigences éthiques communes :*

- Respect de l'autonomie de l'individu qui a droit à une information lui permettant de prendre une décision éclairée

- Respect du droit des sujets testés à connaître ou à ne pas connaître le résultat des analyses, dont la signification aura été clairement exposée

- Respect de la confidentialité de l'information génétique, de la vie privée et du secret médical.

Or, les conditions de l'étude proposée contreviennent sur plusieurs points à ces principes, ainsi qu'à *d'importantes règles déontologiques :*

- les données nominatives sur les membres des familles de glaucomateux concernent certaines informations sensibles (antécédents de suicide, de dépression). Cependant, la lettre remise aux malades précise seulement "en ce qui concerne les membres de votre famille encore vivants, la CNIL *souhaite* que vous demandiez leur accord avant de donner leur identité". Cette formulation est manifestement insuffisante, et devrait être remplacée par "il est *indispensable*, que, pour indiquer leur identité, vous obteniez l'accord des membres de votre famille atteints de l'une ou l'autre des affections faisant l'objet de ce questionnaire"

- la fiche de renseignements familiaux demande aussi le nom et l'adresse du médecin traitant, ce qui fait soupçonner que celui-ci pourrait être ultérieurement sollicité dans le cadre de cette enquête, d'autant plus que certains des renseignements qu'il est demandé aux malades de fournir ont un tel caractère technique qu'ils ont peu de chance d'être correctement donnés par les patients eux-mêmes.

Or, cette démarche serait contraire aux dispositions du code pénal relatives au secret médical ainsi qu'à celles des articles 11 et 13 du code de déontologie médicale.

Les prescriptions de Code de déontologie, texte réglementaire qui s'impose à tout médecin, ne peuvent comporter de dispositions contraires aux textes législatifs en vigueur.
Or, en l'absence de promulgation de la loi relative au traitement de données nominatives ayant pour fin la recherche en vue de la protection ou de l'amélioration de la santé, l'intrusion d'un médecin auprès d'un membre de la famille -souvent éloigné- est actuellement susceptible de plaintes devant les instances disciplinaires notamment en cas de demande portant sur des sujets particulièrement sensibles : maladies maniaco-dépressives, suicides ou comportements anormaux.

Les médecins qui contreviendraient à ces articles seraient passibles des sanctions prévues par le code pénal ou des sanctions devant les instances disciplinaires.

Par ailleurs, *sur le plan scientifique* il ne semble pas que le programme exposé puisse permettre de répondre aux questions posées. Les objectifs scientifiques de la recherche sont : existe-t-il un mode génétique de transmission du ou des glaucomes ? Existe-t-il des associations à d'autres affections ?

Ces recherches doivent se plier à des critères méthodologiques stricts :

1- Définir la nosologie des glaucomes et des affections qui pourraient être associées

2- Avoir recours aux méthodes de génétique épidémiologique qui ont été développées dans l'étude des maladies communes à des composants génétiques, car il est hasardeux d'étendre les résultats obtenus à partir de l'observation de quelques formes familiales aux autres formes fréquentes de la maladie.

3- N'entreprendre les études de biologie moléculaire qu'à la suite d'études épidémio-

logiques rigoureuses. A ce jour, aucun élément scientifique ne permet d'affirmer que le glaucome juvénile est une maladie monogénique.

Quant à l'objectif d'un dépistage précoce permettant une *prévention efficace*, il faut noter qu'il peut être atteint par la mesure de la pression intraoculaire lors de tout examen ophtalmologique, en particulier à partir de 40 ans, suivi de l'information des collatéraux des sujets atteints. Un enregistrement national des glaucomateux ne serait pas de nature à améliorer la qualité de la prévention.

Pour toutes ces raisons, le Comité consultatif national d'éthique émet un avis défavorable à la réalisation de l'étude projetée dans les conditions décrites par les pétitionnaires.

Rapport

Dans un certain nombre de maladies communes (diabète, cancers...), on observe d'une part, des formes à forte concentration familiale où une hérédité de type mendélien est démontrée ou soupçonnée et, d'autre part, beaucoup plus fréquemment, des formes isolées n'évoquant pas clairement un déterminisme génétique.
Il est très hasardeux d'étendre les résultats obtenus à partir de l'observation de quelques formes familiales aux autres formes fréquentes de la maladie ; des études approfondies de génétique épidémiologique et de biologie moléculaire sont nécessaires pour établir que les différentes formes ont une même étiologie.

Le glaucome est un exemple de ces problèmes. Il résulte d'une augmentation de la pression intraoculaire avec, comme conséquence, une destruction progressive des cellules de la rétine et du nerf optique, provoquant une diminution du champ visuel et évoluant vers la cécité.
Il existe des formes aïgues, glaucome infantile et glaucome à angle fermé, qui sont des urgences ophtalmologiques.
Parmi les formes chroniques, *la plus fréquente est le glaucome à angle ouvert*, qui s'observe après 40 ans dans environ 1 pour cent de la population. Son diagnostic se fait par une surveillance systématique de la pression intraoculaire au moment des examens de la vue. Grâce à un diagnostic précoce, on peut instituer une thérapeutique médicamenteuse simple qui stabilise la pression intraoculaire et évite ainsi l'extension des lésions cellulaires et l'évolution vers la cécité.
A côté de cette forme la plus fréquente du glaucome, il existe une forme rare plus précoce, dite *glaucome juvénile*, de début insidueux mais d'évolution plus grave vers la cécité. La gravité et l'insidiosité de la forme juvénile font que son dépistage précoce est souhaitable. Joindre les sujets jeunes à risque avant l'apparition de lésions graves est très important car, si le traitement peut stabiliser leur évolution, les lésions déjà acquises sont irréversibles.

Le glaucome chronique à angle ouvert et le glaucome juvénile représentent donc un problème important de Santé publique. Il était donc logique que des études génétiques soient entreprises pour, éventuellement, mettre en évidence des caractères génétiques soit gouvernant, soit seulement influant sur le déterminisme de cette maladie.

Les stratégies de recherche

1. Les études épidémiologiques
Caractères héréditaires du glaucome et association à d'autres affections

Des observations de cas familiaux font évoquer, depuis longtemps, un facteur génétique dans la transmission du glaucome.
Les cas de glaucomes héréditaires les mieux étudiés concernent le glaucome juvénile. Les études publiées précédemment (J. François : *l'Hérédité en ophtalmologie* ; V. Mckusick : *Mendelian inheritance in man* ; A. Emery et D. Rimoin : *Principles and practice of medical genetics*) ont rapporté des observations familiales de glaucome juvénile avec une dominance généralement régulière, mais aussi des observations familiales évoquant un caractère récessif.
Ces observations rapportent des familles exceptionnelles où l'apparition du glaucome avant 30 ans retient l'attention.
Dans le glaucome chronique à angle ouvert, les études familiales sont difficiles car c'est une affection découverte tard dans la vie et, de ce fait, la référence à des cas chez des ascendants repose non sur des observations directes, mais sur une anamnèse, et à l'intérieur d'une fratrie, certains membres peuvent être décédés avant l'apparition de symptômes.
Quelques études publiées sur des séries de glaucome chronique rapportent environ 15 pour cent de cas familiaux (2 cas ou plus).
On a noté la mise en évidence d'une susceptibilité à la cortisone par un test à la dexamethasone (mesure de la pression intraoculaire pendant 6 semaines, à la suite de l'instillation 3 fois par jour d'un collyre à la dexamethasone). Ce sont des modifications semblables chez les diabétiques qui ont conduit à étudier une association entre glaucome chronique et diabète. La seule étude importante publiée en 1973 conclut : "*on peut légitimement affirmer une transmission génétique commune au glaucome chronique à angle ouvert et au diabète selon le mode polygénique ou le gène PH (susceptibilité à la cortisone) constituerait un des éléments de cette transmission*".
Depuis cette étude qui date de 20 ans, aucune autre n'a rapporté une association du glaucome avec le diabète et encore moins avec d'autres affections (psychose maniaco-dépressive, migraine...).

Les études épidémiologiques se heurtent à l'imprécision du cadre nosologique des maladies étudiées. On ne sait pas classer avec certitude le glaucome juvénile. De même, il existe plusieurs types de diabète. Le problème diagnostique de la psychose maniaco-dépressive est déjà délicat sur les individus vivants, il est impossible chez les ascendants.

2. Les études démographiques

Elles consistent à remonter à un "ancêtre commun" et à redescendre ensuite à toute sa descendance.
Outre les difficultés nosologiques déjà signalées dans les études épidémiologiques, un doute sur les filiations biologiques persiste toujours.
Même en admettant que "*l'ancêtre commun*" ait été identifié, l'analye de sa descendance reste relativement inefficace. Faut-il rappeler que, dans le cas d'une maladie autosomique dominante, un enfant sur deux n'a pas hérité du gène muté, est donc normal, ce qui fait qu'à chaque génération le risque de trouver un sujet atteint est divisé par deux, passant ainsi de 1/2 à 1/4, à 1/26, à 1/32. Après dix générations il est de 1/1024 ; or, la fréquence du glaucome à angle ouvert tardif dans la population générale est supérieure à ce chiffre.

3. Les études de biologie moléculaire

Elle ne peuvent être entreprises qu'à la suite d'études épidémiologiques rigoureuses.
Pour les maladies monogéniques clairement définies, de vastes études familiales ont permis de localiser le gène responsable sur un segment de chromosome, de suivre la transmission de ce gène dans les familles grâce à des marqueurs moléculaires en liaison étroite avec le gène, puis, dans quelques cas, d'isoler et de caractériser le gène, puis la protéine.
Il n'y a cependant, à ce jour, aucun élément scientifique permettant d'affirmer que le glaucome juvénile est une maladie monogénique, si bien qu'une autre statégie de recherches doit être mise en œuvre.
De plus, même si l'hypothèse d'une maladie monogénique se confirmait, elle conduirait dans un premier temps à disposer de marqueurs polymorphiques génétiquement liés au gène de la maladie mais différents de lui.
La probabilité de recombinaisons survenues entre ces marqueurs et le gène morbide depuis la période où vécut "l'ancêtre commun hypothétique" nécessiterait de vérifier à quels marqueurs est lié le gène de la maladie dans chaque famille individuelle, c'est-à-dire de procéder pour chaque cas à des études familiales détaillées. Ce n'est que dans la situation, encore lointaine, où l'hypothétique "gène du glaucome" aurait été isolé et où aurait été détecté à son niveau une mutation unique (ou très prédominante), marquant un effet fondateur (c'est-à-dire la descendance d'un ancêtre commun) que la seule exploration de l'ADN des globules blancs d'une prise de sang pourrait permettre de détecter les porteurs du défaut génétique.

Demande soumise à la CNIL en 1992

Partant de l'hypothèse que le glaucome est une maladie à forte composante génétique, il est proposé un recensement de tous les glaucomateux de France à qui il serait conseillé de prévenir les membres de leur famille du risque qu'ils encourent et de les engager à consulter systématiquement un ophtalmologiste. Parallèlement, les informations recueillies sur les malades et leurs familles rendraient possible l'étude de la transmission du glaucome, l'association à d'autres maladies : diabète, syndrome maniaco-dépressif et migraine. Selon les pétitionnaires, cette étude permettrait même la localisation du ou des gènes impliqués.

Le projet a donc un double but : action de prévention et connaissance fondamentale.
Sur le plan scientifique, l'approche proposée, recensement exhaustif des malades, par son gigantisme, le manque inévitable de précisions concernant, en particulier, la définition des phénotypes des différentes affections concernées et la légèreté des études de biologie moléculaire n'a qu'une très faible chance de conduire à un résultat.
Sur le plan de la Santé publique, le recensement exhaustif des glaucomateux en France apparaît également déraisonnable.

Quant au respect du code de déontologie -décret pris en Conseil d'Etat- qui s'impose à tout médecin, deux remarques doivent être formulées.

1) Il est inscrit dans la lettre remise au patient "il est *nécessaire* que les patients obtiennent l'accord de leurs proches pour les données nominatives".
Cet engagement est essentiel du point de vue déontologique. En effet, dans la "fiche de renseignements familiaux" qui a été communiquée, une page entière est consacrée aux membres de la famille, (y compris neveux, nièces, ou parents éloignés), présentant ou ayant présenté les atteintes suivantes : glaucome ou hypertonie oculaire, diabète, dépression, suicide, avec la mention du nom marital ou du nom de jeune fille, prénom, degré de parenté, côté paternel ou maternel.
Cependant, dans la lettre remise aux glaucomateux participant à l'enquête, il est spécifié "en ce qui concerne les membres de votre famille encore vivants, que vous citez

comme atteints de telle ou telle affection, la Commission nationale de l'informatique et des libertés *souhaite* que vous demandiez leur accord avant de donner leur identité". Ce "glissement" entre les deux formules suscite quelque inquiétude.

2) Dans la même "fiche de renseignements familiaux", figure la mention :
"votre ophtalmologiste traitant : Docteur : nom et adresse complète."

A l'article 2 du projet relatif à l'informatisation d'une recherche sur le recensement des glaucomateux en France, un alinéa stipule notamment : "source du signalement du cas : nom du médecin traitant".
Ces précisions sont : au mieux inutiles (il n'existe pas de risque de doublons puisque le nom du malade est en clair) ; au pire, inadmissibles, l'ophtalmologiste traitant a de fortes chances d'être sollicité car il est demandé au patient s'il s'agit "d'un syndrome exfoliatif, ou d'un syndrome de dispersion pigmentaire ou d'un glaucome mixte".

Cette démarche serait contraire aux dispositions du code pénal (article 378, ancien code, ou article 226-13 du code pénal modifié) ainsi qu'à celles articles 11 et 13 du code de déontologie médicale.
Les médecins qui contreviendraient à ces articles seraient passibles des sanctions prévues par le code pénal ou des sanctions devant les instances disciplinaires.
Pour toutes ces raisons, en l'absence d'une loi sur la recherche épidémiologique, cette enquête suscite les plus grandes réserves du point de vue déontologique.

En conclusion

Le glaucome pose deux ordres de problèmes d'un grand intérêt

• des problèmes scientifiques

Quel est le mode de transmission du ou des glaucomes ?
Existe-t-il des associations à d'autres affections ?
De telles recherches doivent se plier à des critères méthodologiques stricts.

1- Il s'agit pour le glaucome et pour les affections qui y seraient associées, de situations où le cadre nosologique est mal défini et pour lesquelles un consensus n'est pas établi.

2- Il faut avoir recours aux méthodes de génétique épidémiologique qui ont été développées dans l'étude des maladies communes à composantes génétiques.

3- Les études de biologie moléculaire ne sont envisageables que lorsque ces deux premières conditions seront remplies.

L'abord de ce problème passe par l'étude rigoureuse de quelques familles, associant, à des ophtalmologistes, médecins généticiens, biologistes moléculaires et épidémiologistes. Des études cas-témoins pourraient sans doute également être envisagées.

• Un problème de Santé publique

La mesure de la pression intraoculaire doit être effectuée lors de tout examen de la vue, en particulier à partir de 40 ans. Ce simple examen de routine doit permettre une prévention efficace des conséquences du glaucome à angle ouvert, de loin le plus fréquent.

La découverte du glaucome juvénile conduit à prévenir les collatéraux dans un but pratique de dépistage des sujets atteints sans manifestation clinique, mais sans nécessité d'un recensement des glaucomateux.

Il faut par ailleurs rappeler l'avis du CCNE du 24 juin 1991 sur l'application des tests génétiques aux études individuelles, études familiales, études de population (problèmes de "banques" d'ADN, des banques de cellules et de l'informatisation des données). Toutes ces recherches devraient s'inspirer de cet avis.

Mots clés

Dépistage génétique - Epidémiologie - Facteur de risque génétique - Famille - Glaucome - Prévention - Qualité scientifique - Registre médical - Respect de l'autonomie - Secret médical - Vie privée.
Anomalie monogénique - Confidentialité - Déontologie professionnelle - Enquête - Recherche à visée cognitive.

AVIS SUR L'UTILISATION DE PLACEBO DANS LES ESSAIS THÉRAPEUTIQUES D'ANTIDÉPRESSEURS

N° 34 **9 février 1993**

Avis

Les protocoles d'études cliniques les plus rapidement aptes à prouver qu'une nouvelle molécule exerce un effet psychotrope spécifique chez les patients déprimés justifient des essais contre placebo.

Or la pathologie dépressive, tant par ses risques propres ou son inconfort que par la sensibilité qu'elle présente aux effets placebo, commande des précautions particulières, dans le choix des critères d'inclusion comme dans la conduite des essais thérapeutiques.

Essais en milieu hospitalier du développement d'une molécule

- Ne sauraient être admis dans l'étude les patients adultes n'ayant pas accepté le principe de l'essai comparatif ou n'ayant pu fournir un consentement véritablement éclairé, ni ceux dont la gravité de l'état ou les antécédents nécessitent un recours immédiat à une thérapeutique éprouvée.

- Les inclusions doivent se limiter au nombre minimum de patients hospitalisés nécessaire pour permettre une comparaison statistique, patients atteints d'un syndrome dépressif d'intensité au moins moyenne. Ils feront l'objet d'une étroite surveillance médicale au sein d'Unités spécialisées, rompues à la conduite des traitements biologiques et à la prévention des comportements suicidaires. L'étude sera brève (de l'ordre de quatre semaines), ce délai étant suffisant pour apprécier un début d'activité antidépressive sur les troubles de l'humeur.

- Le protocole expérimental doit prévoir l'interruption prématurée de l'essai et le remplacement du traitement testé par un produit de référence si l'évolution de la maladie ne correspond pas à celle que l'on attend chez un patient traité par un antidépresseur efficace (absence d'amélioration au bout d'une semaine à dix jours et a fortiori aggravation sous traitement).

Essais thérapeutiques au long cours en ambulatoire

- Dans une phase ultérieure, l'évaluation globale des risques encourus par les malades traités au long cours exige que soient pris en compte à la fois les inconvénients liés à l'utilisation prolongée d'antidépresseurs ou des associations thérapeutiques et les risques de recrudescence symptomatique lors d'un traitement devenu inefficace.

- Enfin, chez les patients stabilisés par un traitement initial, la poursuite d'essais de longue durée invite à plusieurs recommandations : elles s'attachent notamment à la qualité de la surveillance médicale spécialisée (moyens de joindre un patient, vérification de l'observance, dépistage de facteurs de risques suicidaires) et à la modification du traitement dès que l'on observe des fluctuations jugées cliniquement significatives de l'état thymique.

Le Comité consultatif national d'éthique admet ce type d'essai thérapeutique sous réserve qu'il soit assorti des strictes conditions énumérées ci-dessus. Elles sont en effet propres à réduire autant que possible les risques potentiels auxquels est exposée cette catégorie de patients, sans altérer la valeur de l'expérimentation.
Le problème particulier posé ici à propos des sujets déprimés mériterait une réflexion élargie sur le plan général où seraient examinées l'opportunité du placebo et ses règles d'utilisation.

Rapport

Introduction

Il n'est pas admissible de commercialiser dans l'indication des syndromes dépressifs, comme de toute autre pathologie, un produit qui n'aurait pas fait preuve d'une activité offrant un intérêt thérapeutique. Les études cliniques doivent donc fournir une preuve non ambiguë de l'activité antidépressive ainsi que des informations précises sur les doses efficaces. Les protocoles d'études cliniques les plus aptes à prouver qu'une nouvelle molécule a un effet psychotrope spécifique chez les patients déprimés sont des essais contre placebo.
L'utilisation du placebo au cours des dépressions ne soulève sans doute pas de problème rigoureusement spécifique. Cependant, certaines caractéristiques des syndromes dépressifs et de leur traitement justifient des recommandations particulières en matière de conduite des essais thérapeutiques. Les principales originalités des syndromes dépressifs résident, d'une part dans leur sensibilité à l'effet placebo, très variable d'un groupe de déprimés à l'autre, d'autre part dans le risque de suicide, beaucoup plus important chez les déprimés et chez les patients ayant une symptomatologie mixte, anxieuse et dépressive, que chez les patients ayant une symptomatologie purement anxieuse.
Ainsi, le taux de réponse au placebo en cas de dépression, en moyenne de 30 %, varie en fait de 3-5 % dans certains groupes de patients ayant résisté à diverses thérapeutiques (psychologiques ou biologiques) pourtant *a priori* bien conduites, à plus de 50 % au sein de certains autres échantillons de patients. Rappelons que le taux moyen de succès des antidépresseurs n'excède pas 60 à 70 % et que nous ne disposons d'aucun moyen pour déterminer *a priori* quel patient s'améliorera de façon significative et stable sous placebo et quel autre bénéficiera d'une chimiothérapie antidépressive malgré ses inconvénients propres.

Ce rapport est destiné à établir dans quelles conditions l'utilisation du placebo est acceptable sur le plan éthique chez les patients déprimés inclus dans les essais thérapeutiques. Seront successivement envisagés les problèmes pratiques soulevés par l'inclusion des patients dans ces essais cliniques, puis les modalités possibles d'utilisation du placebo.

Sources bibliographiques

Les principaux documents utilisés pour la rédaction de ce texte sont :
- L'ouvrage publié par le FUAG (France-Université, Antidépresseurs : Groupe d'études). "*Le placebo dans les essais thérapeutiques d'antidépresseurs*" (1989).

- Un texte rédigé par la Commission des Communautés européennes destiné à faciliter, pour les demandeurs d'autorisation de mise sur le marché de nouvelles molécules, l'application des directives de la CEE. In ; "*La réglementation des médicaments dans la Communauté européenne volume III" et ses suppléments : Notes explicatives sur la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments à usage humain, au chapitre : "Etude clinique des médicaments antidépresseurs*". (Réglementation des médicaments dans la CEE. Vol. III).

Dépression, syndrome ou symptôme ? critères diagnostiques. Inclusion dans les études.

Définitions

Un produit ne peut être considéré comme un antidépresseur que lorsque son efficacité dans le traitement de syndromes dépressifs manifestes a été démontrée. Ceux-ci se distinguent des simples symptômes dysphoriques par la gravité et la durée du trouble de l'humeur et par la présence de symptômes associés comme l'agitation ou le ralentissement, les troubles du sommeil, les idées d'infériorité ou de culpabilité. L'étude des antécédents personnels et familiaux, la caractérisation du syndrome dépressif lui-même et sa quantification permettent des classifications, distinguant par exemple les dépressions primaires, isolées, des dépressions secondaires à une autre pathologie, les dépressions endogènes ou non-endogènes, unipolaires ou bipolaires. L'intérêt de ces distinctions est d'espérer qu'aux informations récentes dans le domaine de la génétique et aux acquisitions d'ordre biologique ou biochimique dans le domaine de la dépression, pourront bientôt correspondre des données issues de l'étude de la réactivité thérapeutique différentielle des patients.

Critères d'inclusion

La constitution de sous-groupes de patients suffisamment homogènes implique que les patients inclus dans les essais thérapeutiques répondent d'abord à des *critères diagnostiques* précis et largement employés sur le plan international. Il en est ainsi actuellement des critères américains, *Research Diagnostic Criteria* (RDC), et des critères du *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*, dont la troisième édition révisée DSM III-R a été publiée en 1987.
C'est aussi le cas des critères diagnostiques retenus par la dixième révision de la *Classification Internationale des Maladies*, CIM ou ICD-10, Genève, 1992).

De plus, les critères d'inclusion doivent nécessairement comporter des indications sur *l'importance et la gravité* du syndrome dépressif. La symptomatologie dépressive doit en effet être suffisamment manifeste et marquée pour qu'il soit possible de montrer l'efficacité d'un traitement. On dispose d'un certain nombre d'échelles d'évaluation ou de questionnaires de la symptomatologie dépressive qui, employés conjointement, permettent d'évaluer de façon globale la gravité de la dépression et le profil symptomatique de chaque patient ainsi que leur évolution sous traitement.

Les essais comparatifs : traitement de référence ou placebo ?

Du point de vue scientifique, il est préférable, pour évaluer correctement l'efficacité d'un médicament présumé antidépresseur, de procéder, dès le début des essais

contrôlés, à des comparaisons randomisées en double aveugle versus placebo. La comparaison avec un placebo convient également pour différencier les manifestations morbides (notamment les symptômes somatiques des dépressions) des effets secondaires du médicament.

Dans les comparaisons d'un produit expérimental avec un produit de référence, l'absence de différence statistiquement significative n'indique pas nécessairement une équivalence thérapeutique. Dans les essais dits d'équivalence plusieurs centaines de patients s'avèrent nécessaires. Il est en fait indispensable de n'envisager ces études que, lorsqu'au préalable, une à deux études versus placebo se sont avérées concluantes. L'expérience montre, à ce propos, que 30 à 50 patients par groupe de traitement suffisent pour que la comparaison entre un produit pharmacologiquement actif et un placebo montre des différences statistiquement significatives sur les échelles classiques de dépression.
Cependant, du point de vue éthique, l'utilisation d'un placebo ne peut être envisagée que si "toutes les précautions sont prises en vue de minimiser l'impact de l'étude et l'inconfort qu'elle peut engendrer" (Notes explicatives, in ; *Réglementation des médicaments,* CEE Vol III).

Les critères de non-inclusion dans ces études sont nombreux.
Certains sont d'ordre général, non spécifiques des patients déprimés comme l'exclusion des enfants mineurs et des adultes n'ayant pas accepté le principe même de l'essai comparatif.
D'autres sont liés à certains types de patients déprimés. Enfin, lorsque l'inclusion dans un essai paraît envisageable, de nombreuses conditions du déroulement de l'étude doivent impérativement être réunies pour que celle-ci soit acceptable d'un point de vue éthique.

Le premier motif de non-inclusion est lié à la notion de consentement éclairé. En effet, certains patients déprimés ne sont pas en mesure de fournir un consentement valable (par exemple lors de certaines dépressions graves d'intensité mélancolique avec idées délirantes).

Les principales autres causes de non-inclusion liées à l'épisode dépressif sont les suivantes :

- symptômes d'intensité légère au cours desquels il est difficile de mettre en évidence une différence significative d'activité avec un placebo,

- à l'inverse, syndromes dépressifs dont la gravité ou les antécédents nécessitent le recours à une technique éprouvée telle que la sismothérapie d'emblée ou la perfusion d'antidépresseurs en raison de l'urgence, voire du danger vital (suicide ou atteinte de l'état général),

Il paraît aussi nécessaire de ne pas inclure dans de telles études des patients ayant fait preuve, dans le passé, d'une très bonne sensibilité à un antidépresseur connu et très bien toléré.

Enfin, les principales conditions de l'essai thérapeutique qui doivent impérativement être réunies pour que celui-ci soit acceptable sont les suivantes :

• inclusions limitées au nombre minimum de patients nécessaires pour permettre une comparaison statistique ;

• inclusions limitées aux patients ayant un syndrome dépressif manifeste d'intensité au minimum moyenne ou modérée, étroitement surveillés d'un point de vue médical, en milieu hospitalier, dans des unités spécialisées, habituées à la conduite des traitements biologiques et à la prévention des comportements suicidaires ;

• durée de l'étude juste suffisante pour faire la preuve d'un début d'activité antidépressive, à savoir 4 semaines ;

• le protocole expérimental doit, d'autre part, prévoir l'interruption prématurée de l'essai (molécule expérimentale ou placebo) et le remplacement du traitement testé par un traitement de référence, dès lors que l'évolution constatée ne correspond pas à celle que l'on attend chez un patient traité par un antidépresseur efficace, c'est-à-dire, absence de début d'amélioration au bout d'un semaine à dix jours et, *a fortiori*, aggravation sous traitement.
Il est couramment admis que deux, voire trois semaines, s'avèrent nécessaires pour pouvoir juger d'un effet thymoanaleptique spécifique. Néanmoins, à l'exception de certaines dépressions dont le premier épisode apparaît tardivement dans la vie, après cinquante ans (dépressions tardives), le début d'une amélioration survient en règle générale sur des symptômes non spécifiques comme les troubles du sommeil ou les manifestations somatiques de l'anxiété, dès les premiers jours du traitement. Cet effet précoce serait même prédictif de la qualité du résultat ultérieurement observé.

Lorsque toutes ces conditions sont réunies, l'inclusion de déprimés hospitalisés dans des essais contre placebo ne représente pas un désavantage ou une perte de chance par rapport au risque suicidaire comme en témoignent plusieurs publications récentes. En effet, sur plus de 220 études (dont 60 % chez des patients ambulatoires) passées en revue et concernant des malades inclus dans des essais thérapeutiques (2168 sous placebo et 14763 sous produit expérimental ou molécule de référence), il a été observé : 0 suicide sous placebo, 0,9 % sous produit testé, 1,2 % sous produit de référence. En ce qui concerne les tentatives de suicide : 1,8 % sous placebo, 2,9 % sous produit testé, 2,2 % sous produit de référence (Cialdella Ph. et Boissel J.P. : Le risque suicidaire dans les essais cliniques d'antidépresseurs : placebo et molécules actives. In : *Le placebo dans les essais thérapeutiques d'antidépresseurs*, Fuag, Lyon, 1989). Dans l'interprétation de ces données, on doit tenir compte de la qualité de surveillance des patients inclus dans les essais thérapeutiques et de la dangerosité des antidépresseurs lors des intoxications volontaires.

Le cas des patients potentiellement suicidaires doit particulièrement retenir l'attention. Une solution classique est d'exclure des essais contre placebo des sujets "à haut risque" suicidaire. L'estimation exacte du risque pour un individu donné, reste en réalité, discutable. Des stratégies alternatives ont été proposées au Symposium organisé par le FUAG en 1990 sur "*Risque suicidaire et essais thérapeutiques*" qui se rapportent à une véritable prévention du geste suicidaire dans des centres spécialisés. Sont, à ce titre, à prendre en considération : la qualité de la surveillance et un meilleur repérage des facteurs incontestablement aggravants que sont l'agitation anxieuse, les antécédents de passage à l'acte suicidaire et l'isolement social. Dans ces derniers cas, l'inclusion des patients dans un essai contrôlé n'est pas à réfuter, *a priori*, mais une surveillance hospitalière accrue et l'association de sédatifs de type neuroleptique à dose suffisante sont systématiquement recommandées.

Les autres conditions d'utilisation du placebo dans les essais

Placebo et périodes de pré-essai :

Une période initiale de traitement par placebo prescrit, en règle générale, en simple insu est souvent prévue avant le début d'un essai thérapeutique. Cette période est destinée à repérer les sujets rapidement placebo-sensibles (qui ne doivent pas être inclus) et à éliminer les traces d'un éventuel traitement antérieur, à obtenir une "ligne de base" pré-thérapeutique suffisamment stable. La durée considérée comme adéquate pour cette période de pré-essai varie le plus souvent de 3 à 7 jours. Selon la nature du traitement antérieur, cette période peut s'avérer insuffisante.

Les essais comparatifs ultérieurs (phase III du développement)

Lorsque la phase initiale a démontré l'efficacité du nouveau produit chez des patients hospitalisés, il est permis d'envisager d'autres types d'essais, comme les essais conduits en ambulatoire, soit dans les dépressions légères, soit dans les dépressions récurrentes au cours d'essais à visée prophylactique. Les essais prophylactiques des rechutes et des récidives dépressives posent des problèmes relativement spécifiques. Le risque de rechute (réémergence symptomatique au cours d'un même épisode) ou de récidive (survenue d'un nouvel épisode) au cours des dépressions récurrentes, est en effet plus important dans les groupes traités par placebo que dans ceux traités par des antidépresseurs efficaces (50 % vs 20 à 25 % sur 12 à 18 mois).

Dans l'évaluation globale du risque couru par les patients, il est nécessaire de prendre conjointement en compte les inconvénients inhérents aux antidépresseurs pris au long cours et ceux liés au risque de recrudescence symptomatique lors d'un traitement devenu inefficace. Chez les déprimés améliorés de façon suffisante et stable par un traitement initial, deux mesures paraissent garantir un risque limité : la qualité de la surveillance médicale spécialisée (moyens de joindre un patient qui ne se présente pas à un bilan prévu, vérification de l'observance du traitement, dépistage des "*facteurs de risque*" suicidaires) et la décision d'une modification de traitement, dès l'observation de fluctuations jugées cliniquement significatives de l'état thymique.

Pour établir une action prophylactique, des études contrôlées en double insu sur des groupes parallèles doivent être effectuées.
Chez les patients bipolaires, les médicaments de référence sont les sels de lithium et le Tégrétol*. Chez les patients unipolaires récurrents, "les comparaisons-clés devraient être effectuées par rapport à un placebo. D'une manière générale, la durée de ces études doit être de un an au moins, mais une durée de deux ans ou plus s'avère parfois nécessaire" (Notes explicatives : *Réglementation des médicaments - CEE, Vol. III*).
Ici encore, la qualité et la régularité de la surveillance spécialisée sont les meilleurs garants du risques minimum.

Mots clés

Consentement éclairé - Dépression - Essai clinique - Hospitalisation - Médicaments - Placebo - Protocole thérapeutique - Suicide - Surveillance médicale.
Autorisation de mise sur le marché - Etude comparative - Facteurs de risque - Maladie grave - Traitement ambulatoire.

Index des mots clés

Mise en page et réalisation
La Coopérative Annibal
Achevé d'imprimer
1[er] trimestre 1993
Dépôt légal n° 1893